



LIGNE DIRECTRICE
Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation)



Publication autorisée par
le ministre de la Santé



Date de l'adoption	2015/03/20
Date d'entrée en vigueur	2015/05/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée de la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> -en réduisant les facteurs de risque pour les Canadiens tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et -en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	---

© Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2015

Également disponible en anglais sous le titre : GUIDANCE DOCUMENT Drug Submissions Relying on Third-Party Data (Literature and Market Experience)

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices visent à guider les membres de l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et règlements en vigueur. Elles indiquent aussi au personnel comment s'acquitter des mandats de Santé Canada et atteindre ses objectifs d'une manière équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs qui n'ont pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faudrait examiner ces autres approches au préalable en consultation avec le programme touché pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice afin que le Ministère puisse évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Il faut lire le présent document de concert avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Table des matières

1.0	INTRODUCTION	1
1.1	Objectif de la politique.....	1
1.2	Énoncés de la politique	2
1.3	Portée et application.....	2
1.4	Définitions.....	2
1.5	Contexte	4
2.0	DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN ŒUVRE	4
3.0	COORDONNÉES.....	7
4.0	RÉFÉRENCES	8

1.0 INTRODUCTION

Santé Canada est l'autorité réglementaire fédérale qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments avant d'autoriser leur mise en marché au Canada. Afin d'accroître la prévisibilité des exigences relatives aux données et d'uniformiser le processus de prise des décisions réglementaires de Santé Canada, la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) publie les critères applicables à la préparation des présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (PFDT), et s'efforce de définir clairement les éléments de preuve exigés pour les produits à usage commercial proposés. Aux fins du présent document, les PFDT sont définies comme présentations de drogue nouvelle (PDN) et suppléments à des présentations de drogue nouvelle (SPDN) largement fondées sur des sources documentaires et l'expérience de commercialisation.

La présente ligne directrice décrit les attentes de l'autorité de réglementation envers les promoteurs qui déposent des PDN et SPDN en l'absence de rapports d'étude cliniques sur l'innocuité et l'efficacité du produit. Les promoteurs sont encouragés à étudier attentivement les conditions et les exigences établies et à discuter des détails de leur présentation avec le personnel d'examen compétent de la DGPSA avant de déposer leur présentation.

1.1 Objectif de la politique

Ce document a pour objet de s'assurer que les promoteurs de PFDT disposent de l'information nécessaire pour satisfaire aux exigences réglementaires en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/) en matière d'innocuité, de qualité et d'efficacité. Ces exigences constituent le fondement du processus d'examen et d'approbation des drogues et médicaments de Santé Canada.

Dans le but d'améliorer la qualité des présentations qui s'appuient sur les données de tierces parties, Santé Canada a élaboré des critères applicables dans les cas où les promoteurs cherchent à satisfaire les exigences de preuves [particulièrement les alinéas C.08.002(2)(g) et (h)] par voie d'un produit de référence (tel que rapporté dans les sources documentaires) et de son expérience de commercialisation au Canada ou à l'étranger. Pour satisfaire aux normes de preuve, les promoteurs sont tenus de démontrer (d'une manière cohérente et uniforme) le profil comparatif d'innocuité et d'efficacité du produit à usage commercial proposé au produit de référence.

1.2 Énoncés de la politique

Toute PFDT ne peut être soumise à Santé Canada sans être dûment justifiée. La recevabilité de la présentation sera évaluée au cas par cas et les décisions réglementaires reposeront sur les détails et les circonstances de chaque présentation en fonction de la catégorie du produit médicamenteux.

1.3 Portée et application

La présente ligne directrice s'applique aux présentations de drogue nouvelle (PDN) et aux suppléments à des présentations de drogue nouvelle (SPDN) portant sur des produits pharmaceutiques, certains biologiques ou radiopharmaceutiques et déposés dans le cadre du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Elle fournit des renseignements utiles sur les conditions et les exigences associées aux PFDT qui aideront les promoteurs à préparer et à déposer leur présentation de drogue.

Cette ligne directrice ne s'applique pas aux produits de santé naturels réglementés en vertu du *Règlement sur les produits de santé naturels*; aux demandes d'identification numérique de drogues (DIND) [y compris aux DIN de produits biologiques (DINB)] soumises en vertu du titre 1 du *Règlement sur les aliments et drogues*; aux demandes d'essais cliniques en vertu du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*; aux présentations de drogue nouvelle vétérinaires, aux présentations de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (DNUE), aux présentations de drogue nouvelle portant sur certains produits biologiques tels que les vaccins et les produits biologiques ultérieurs (PBU) et aux présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) en vertu du titre 8 du même règlement.

1.4 Définitions

Essai clinique - recherche portant sur un médicament pour usage humain sur des sujets humains dont l'objet est de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un médicament, de déceler les événements indésirables liés à ce médicament, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.

Expérience de commercialisation - données ou renseignements des études post-commercialisation sur l'utilisation et les effets thérapeutiques du produit ou de l'ingrédient médicinal proposé. Ces données peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, de l'information relative au produit de référence canadien (s'il en existe un, voir la définition plus bas), des données sur le degré d'exposition de la population, de l'information sur le profil d'innocuité du produit établi sur le marché canadien ou sur des

marchés étrangers, des détails sur les effets indésirables publiés par des autorités étrangères, des copies de tous les rapports sur l'innocuité post-commercialisation [y compris les rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) et les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)].

Présentation de drogue conventionnelle - présentation d'une drogue nouvelle (ou d'un supplément) qui contient des rapports d'étude complets sur l'innocuité et l'efficacité cliniques [c'est-à-dire (c.-à-d.) des données cliniques] produits par le promoteur ou pour le promoteur de la drogue.

Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (PFDT) - présentation de drogue nouvelle (ou supplément à une présentation) largement fondée sur des sources documentaires et l'expérience de commercialisation. En l'absence de rapports d'étude cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité d'un produit ou de l'ingrédient médicinal proposé, les promoteurs cherchent à répondre aux exigences du *Règlement sur les aliments et drogues* [particulièrement les alinéas C.08.002(2)(g) et (h)] par voie d'un produit de référence (tel que rapporté dans les sources documentaires) et de son expérience de commercialisation au Canada ou à l'étranger. Il est entendu qu'une PFDT ne porte pas nécessairement sur la même formulation ou le même fabricant de la drogue pour laquelle un avis de conformité (AC) est demandé.

Produit biologique - dans la présente ligne directrice, ce terme désigne un produit figurant à l'annexe D du *Règlement sur les aliments et drogues* et présenté sous forme posologique.

Produit de référence - produit médicamenteux administré pendant les essais cliniques et pour lequel des rapports d'étude complets ou des rapports publiés sont présentés comme élément de preuve de l'innocuité et de l'efficacité du produit à usage commercial proposé.

Produit pharmaceutique - drogue nouvelle ne figurant pas sur les listes de l'annexe C ou D du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Produit radiopharmaceutique - dans la présente ligne directrice, ce terme désigne une drogue figurant à l'annexe C du *Règlement sur les aliments et drogues* et présentée sous forme posologique.

Source documentaire - articles publiés dans des revues évaluées par des pairs, rapports d'étude sur des essais qui n'ont pas été réalisés ou parrainés par le demandeur, ouvrages et lignes directrices d'organismes professionnels, qui contiennent des renseignements et des données sur l'innocuité et l'efficacité du produit ou de l'ingrédient médicinal.

1.5 Contexte

Bien que les présentations de drogue conventionnelles comportent une quantité considérable de données originales de nature clinique et non clinique, sur la chimie et la fabrication, il est de plus en plus fréquent que les promoteurs demandent l'autorisation de commercialiser des produits médicamenteux en s'appuyant largement sur des sources documentaires et l'expérience de commercialisation.

Comme l'exige le *Règlement sur les aliments et drogues*, avant que la vente d'une drogue nouvelle ne soit autorisée au Canada, le promoteur doit fournir les données scientifiques nécessaires à la prise des décisions réglementaires. Le contenu des présentations de drogue nouvelle (PDN) et des suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) est précisé aux paragraphes C.08.002(2) et C.08.003(3) du *Règlement sur les aliments et drogues*, et s'applique également aux PFDT. Les alinéas C.08.002(2)(g) et(h) sont particulièrement importants pour ces présentations, car ils précisent qu'une PDN doit comprendre :

- (g) les rapports détaillés des essais effectués en vue d'établir l'innocuité de la drogue nouvelle, aux fins et selon le mode d'emploi recommandés;
- (h) des preuves substantielles de l'efficacité clinique de la drogue nouvelle aux fins et selon le mode d'emploi recommandés.

Par conséquent, lorsque les PDN ou les SPDN s'appuient en grande partie sur des sources documentaires et l'expérience de commercialisation pour établir l'innocuité et l'efficacité cliniques du produit, les promoteurs sont tenus de fournir des éléments de preuve démontrant que les données utilisées pour cette partie de la présentation reflètent les indications proposées pour le produit en ce qui a trait à la posologie, la population, les interventions et les indicateurs des résultats.

2.0 DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN ŒUVRE

Bien que les sources d'information citées dans une PFDT pour établir l'innocuité et l'efficacité du produit soient différentes, il est de la première importance qu'elle satisfasse aux mêmes normes d'approbation que les présentations conventionnelles, c.-à-d. qu'elle doit fournir des

preuves concrètes de l'innocuité et de l'efficacité du produit, conformément aux alinéas C.08.002(2)(g) et (h) (pour les PDN) et au paragraphe C.08.003(3) (pour les SPDN). **De plus, ces présentations ne peuvent être déposées que si le promoteur respecte toutes les conditions et exigences qui suivent. Le promoteur doit :**

1. Fournir une justification pour laquelle il a été impossible de préparer une présentation de drogue conventionnelle;
2. Présenter un dossier de données complet sur la chimie et la fabrication du produit médicamenteux à usage commercial proposé;
3. Conformément à l'exigence prévue à l'alinéa C.08.002(2)(m) du *Règlement*, fournir des éléments de preuve fondés sur des données pharmaceutiques comparatives ou des données comparatives de biodisponibilité démontrant que le produit utilisé dans les études citées par les sources documentaires (c.-à-d. produit de référence) est représentatif du produit à usage commercial proposé (voir les détails ci-après);
4. Fournir des données pertinentes et à jour sur l'expérience de commercialisation du même ingrédient médicinal à l'étranger (pour une durée d'au moins 10 ans et utilisé dans les mêmes conditions) ou fournir des données établissant que le même ingrédient médicinal est ou a déjà été commercialisé au Canada (et utilisés dans les mêmes conditions);
5. En ce qui concerne les éléments de preuve puisés dans les sources documentaires, le promoteur doit fournir les résultats d'un examen systématique réalisé selon la méthodologie décrite dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (www.cochrane.org/handbook), présentés dans le format recommandé dans la déclaration Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (<http://www.prisma-statement.org>)¹;
6. Fournir des copies de tous les documents, comme il est décrit en détail dans la Ligne directrice : *Préparation des activités réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ctd_prep_nds-fra.php) publiée par Santé Canada;
7. Fournir des données scientifiques complètes et à jour qui serviront à la rédaction d'une monographie de produit canadienne (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php);
8. Fournir un plan canadien de gestion des risques conformément à l'avis de Santé Canada concernant la mise en oeuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices "Planification de la pharmacovigilance" - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (l'ICH) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php);
9. Avant de déposer sa présentation, rencontrer un représentant de Santé Canada afin de discuter des éléments de preuve de l'innocuité et de l'efficacité qui sont exigés pour l'autorisation de mise en marché et des données requises pour établir une corrélation entre le produit proposé et le produit de référence.

¹ Les promoteurs peuvent trouver utile de consulter un expert en récupération de l'information lors de la planification et la réalisation de recherches systématiques des sources documentaires.

Le promoteur doit fournir toutes les informations disponibles [par exemple (p. ex.) le nom de la source, la formulation, et si possible, la méthode de préparation] au sujet du produit médicamenteux administré dans les études pivots de l'examen systématique et fournir les données appropriées attestant que le produit de référence utilisé dans ces études pivots est représentatif du produit à usage commercial proposé, d'après leurs caractéristiques pharmaceutiques ou de biodisponibilité comparatives.

Les études cliniques citées dans les sources documentaires et comprises dans la présentation ne seront pas jugées suffisantes pour démontrer l'innocuité et l'efficacité cliniques comme l'exige le Règlement, à moins que le promoteur puisse démontrer que le produit à usage commercial proposé aura le même rendement in vivo que le produit de référence utilisé dans les études citées dans les sources documentaires. Pour certains produits médicamenteux, telles les solutions aqueuses simples, les données physicochimiques comparatives du produit de référence et du produit médicamenteux proposé pourraient être jugées suffisantes (pour plus de détails, voir la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses*) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/aqueous_aqueuses-fra.php). Pour les autres produits médicamenteux (p. ex. formes posologiques orales solides), une démonstration de la biodisponibilité comparative du produit proposé et du produit de référence sera normalement exigée. Il convient de souligner qu'à moins que les circonstances le justifient, la démonstration de la biodisponibilité comparative devra être effectuée après l'administration de la même dose, dans une forme posologique comparable, et selon le même mode d'administration (compatibles avec la posologie recommandée qui est proposée).

Autres sources d'éléments de preuve

Les éléments de preuve qui suivent peuvent être inclus à la présentation, mais ne seront pas jugés suffisants en eux-mêmes pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit à usage commercial proposé.

Rapports d'examen étrangers

Même si les approbations et les rapports d'examen d'autorités étrangères peuvent être utilisés afin d'éclairer la décision réglementaire de Santé Canada, ils ne peuvent servir à eux seuls de preuve de l'innocuité et de l'efficacité du produit proposé.

Rapports après commercialisation

Bien que les données issues des essais cliniques sont nécessaires pour établir le profil d'innocuité d'un médicament, les rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) et les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) sont très utiles pour compléter les données d'essais cliniques avec des données post-commercialisation supplémentaires (par exemple, estimations d'exposition mondiale et problèmes d'innocuité rares ou liés à une longue période de latence qui n'ont pas été détectés dans les essais cliniques).

Considérations relatives à la propriété intellectuelle

Si le produit médicamenteux proposé est dérivé d'un produit déjà autorisé par Santé Canada et encore vendu au Canada, des considérations relatives à la propriété intellectuelle s'appliquent en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (Avis de conformité) Règlement (MB(AC))* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php) et des dispositions sur la protection des données du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ces régimes réglementaires régissent les droits de brevet de l'inventeur et les droits sur l'exclusivité du marché.

Si la présentation contient des comparaisons directes ou indirectes avec un produit canadien encore vendu au Canada, ou qu'elle contient des références à un tel produit, le *Règlement MB(AC)* ou les dispositions sur la protection des données seront mis en application. Il importe de savoir que l'utilisation de données sur des produits étrangers n'échappe pas aux considérations relatives à la propriété intellectuelle.

3.0 COORDONNÉES

Pour obtenir des renseignements au sujet de la présente ligne directrice :

Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
1600, rue Scott
Immeuble Holland-Cross, tour B, 2^e étage,
Indice de l'adresse 3102C1
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Courriel : bureau_politique_enquete@hc-sc.gc.ca
Télécopieur : 613-941-1812

4.0 RÉFÉRENCES

Avis : Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses (15 février 2005) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/aqueous_aqueuses-fra.php)

Avis concernant la mise en oeuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices "Planification de la pharmacovigilance" - thème E2E de l'International Conference on Harmonisation (l'ICH) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.php)

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0, (www.cochrane.org/handbook) Higgins JPT et Green S (éditeurs The Cochrane Collaboration, mis à jour en 2011 mars).

Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (6 juin 2012) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.php)

Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues (11 octobre 2011) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/data_donnees_protection-fra.php)

Ligne Directrice - Monographies de produit (1 juin 2014) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php)

Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques (22 mai 2012) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.php)

Ligne directrice : Préparation des activités réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD) (22 juin 2012) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ctd_prep_nds-fra.php)

Ligne directrice : Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) (révisé 2012) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php)

Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues (20 décembre 2013) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.php)

*Santé Canada
Ligne directrice*

*Présentations de drogue sur la base de données de tierces parties
(Source documentaire et expérience de commercialisation)*

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (2009) (<http://www.prisma-statement.org/>) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG et The PRISMA Group..

Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) (DORS/93-133) (règlement à jour) et dispositions sur la protection des données de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues. (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-93-133/TexteCompleet.html>); (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/)