S’orienter dans les voies réglementaires de Santé Canada pour les médicaments



Aux frontières de l’innovation : thérapies cellulaires et géniques avancées

Les thérapies cellulaires et géniques avancées sont réglementées comme des drogues biologiques en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD). Santé Canada a autorisé divers produits novateurs de thérapie cellulaire et génique en vertu du RAD, la majorité au moyen de voies accélérées. De nombreux essais cliniques portant sur des thérapies cellulaires et géniques avancées sont autorisés au Canada.

Les thérapies cellulaires et géniques avancées sont souvent personnalisées ou fabriquées en petits lots, font appel à des procédés de fabrication complexes et peuvent entraîner des effets indésirables qui se manifestent des mois ou des années plus tard (comme des effets immunitaires prolongés ou de rares cancers secondaires), ce qui exige un suivi à long terme des patients. Santé Canada fournit des lignes directrices réglementaires et aide les chercheurs et les fabricants à s’y retrouver dans le cadre réglementaire applicable à ces thérapies. Il est recommandé de communiquer tôt avec Santé Canada afin de soutenir la production d’éléments probants.

Mesures de soutien de Santé Canada pour les thérapies cellulaires et géniques avancées

Documents d’orientation

- Feuille de route réglementaire pour les drogues biologiques (annexe D) au Canada
- Ligne directrice : Préparation des demandes d’essais cliniques sur l’utilisation de produits de thérapie cellulaire sur les humains
- Exposé de principes de Santé Canada : Produits de thérapie cellulaire autologue
- Ligne directrice à l’intention des promoteurs d’essais cliniques : Demandes d’essais cliniques
- Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues
- Documents du webinaire de Santé Canada, *Réglementation « 101 » : Fabrication des thérapies cellulaires CAR-T et d'autres thérapies cellulaires et géniques avancées dans des environnements décentralisés*

Mobilisation des intervenants et classification des produits

- Mobilisation précoce : Santé Canada encourage fortement les promoteurs de thérapies cellulaires et géniques à demander une rencontre préalable à la présentation avant de solliciter l’autorisation d’un essai clinique ou l’autorisation de mise en marché. Ces rencontres sont offertes gratuitement aux promoteurs. Pour demander une rencontre, communiquer avec : brdd.ora@hc-sc.gc.ca
- Le Bureau de la science peut aider à déterminer la classification des produits. Communiquer avec : drug.device.classification-drogue.instrument@hc-sc.gc.ca
- Santé Canada participe régulièrement à des conférences, à des ateliers et à d’autres activités de sensibilisation afin de favoriser le dialogue et de recueillir les commentaires des intervenants du secteur des thérapies cellulaires et géniques. Ces activités permettent à l’industrie, au milieu universitaire et aux organismes de réglementation de discuter des défis et d’échanger des pratiques exemplaires.

Harmonisation internationale

- Santé Canada participe activement aux efforts d’harmonisation internationale, notamment dans le cadre du International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), du International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP), des réunions du groupe sur les médicaments de thérapie innovante (ATMP) et du Consortium Access.
- Les exigences réglementaires de Santé Canada applicables aux thérapies cellulaires et géniques avancées en vertu du RAD concordent avec les approches réglementaires adoptées aux États-Unis, où ces thérapies sont réglementées dans le cadre des produits biologiques, et dans l’Union européenne, où elles sont réglementées comme des médicaments de thérapie innovante.
- D’autres organismes, comme la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA des États-Unis) et l’Agence européenne des médicaments (EMA), publient également des lignes directrices pertinentes pour les thérapies cellulaires et géniques avancées.

Du laboratoire à l'après-commercialisation : tracer le parcours complet

1. Recherche et développement → 2. Essais cliniques → 3. Autorisation de mise en marché → 4. Responsabilités après la mise en marché

1. Recherche et développement précoce

Les principales considérations au début du développement d'un produit comprennent les suivantes :

- Définir une cible biologique claire et une justification thérapeutique
- Produire des données précliniques à l'appui de l'innocuité initiale et de la faisabilité
- Concevoir une approche de fabrication pouvant évoluer vers une conformité complète aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) à mesure que le développement progresse

2. Essais cliniques

Une autorisation de Santé Canada est requise avant qu'un produit puisse être mis à l'essai chez l'humain au Canada.

Demande d'essai clinique (DEC)

- **Objet :** protéger la sécurité des personnes qui participent à l'essai clinique, veiller à ce que l'intérêt supérieur des participants ait été pris en compte et s'assurer que les objectifs de l'essai puissent être atteints.
- **Délai d'examen :** 30 jours. Si Santé Canada ne soulève aucune objection, l'essai clinique peut commencer.
- **Exigences :** plusieurs documents doivent être présentés, notamment le protocole de l'étude, des renseignements sur le chercheur et le lieu d'essai, des renseignements sur la fabrication et la qualité ainsi que des données précliniques sur l'innocuité.

Pour certains patients ou produits, les essais cliniques standards ne conviennent pas toujours. Dans ces circonstances exceptionnelles, d'autres options permettent de répondre à des besoins cliniques précis tout en maintenant une surveillance appropriée :

- **Programme d'accès spécial (PAS) :** permet aux praticiens de demander l'accès à des thérapies non autorisées lorsque les autres traitements ont échoué, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles
- **Essais cliniques avec accès élargi** : donnent accès à un traitement aux patients qui ne peuvent pas participer à d'autres essais
- **Essais cliniques ouverts pour un patient individuel** : conçus pour un seul patient atteint d'une affection grave ou mettant sa vie en danger

3. Autorisation de mise en marché

Présentation de drogue nouvelle (PDN)

- **Objet :** vendre ou fournir une drogue nouvelle au Canada, y compris pour une utilisation dans les hôpitaux.
- **Délai d'examen :** l'examen préliminaire prend environ 45 jours et l'examen complet, environ 300 jours.
- **Des options d'examen accéléré** peuvent être offertes pour les drogues qui traitent des **affections graves ou mettant la vie en danger**, particulièrement lorsqu'un besoin médical n'est pas comblé :
  - **Évaluation prioritaire** : raccourcit le délai d'examen des drogues qui présentent une **amélioration importante** de l'innocuité ou de l'efficacité
  - **Avis de conformité avec conditions (AC-C)** : permet une autorisation plus rapide fondée sur des **données prometteuses**, sous réserve de la présentation de données supplémentaires après l'autorisation

  Ces voies peuvent favoriser un **accès plus rapide** à des thérapies importantes tout en permettant de continuer à recueillir des données sur leur innocuité et leur efficacité.
- **Exigences** : données cliniques et non cliniques, renseignements sur la fabrication et la qualité ainsi que l'étiquetage proposé.
- **Résultats possibles :** Santé Canada peut approuver la PDN, y compris sous conditions, demander des renseignements supplémentaires ou la rejeter. Une approbation donne lieu à la délivrance d'un avis de conformité (AC) et d'un numéro d'identification du médicament (DIN).
- **Une présentation supplémentaire de drogue nouvelle (SPDN)** est requise lorsqu'un changement important est apporté à une drogue déjà autorisée, par exemple l'ajout d'un nouvel usage, la modification de la dose ou la mise à jour des méthodes de fabrication.

4. Après l'autorisation : responsabilités après la mise en marché

Après l'autorisation, les activités après la mise en marché contribuent à garantir qu'un produit demeure sûr, efficace et de grande qualité lorsqu'il est utilisé en conditions réelles. Ces activités sont importantes, car certains risques peuvent ne devenir apparents qu'au fil du temps ou lorsque le produit est utilisé à plus grande échelle. La surveillance après la mise en marché comprend les éléments suivants :

- Signaler les réactions indésirables graves et nous aviser des mesures prises à l'étranger concernant un risque grave de préjudice à la santé humaine
- Maintenir la conformité aux BPF
- Effectuer des évaluations exhaustives de tous les renseignements connus sur l'innocuité en préparant des rapports de synthèse annuels et nous aviser sans délai de tout changement important dans les connaissances sur les risques et les avantages
- Veiller à ce que l'étiquetage et la publicité demeurent exacts et à jour
- Présenter et mettre à jour les plans de gestion des risques, s'il y a lieu
- Mener des activités dans le cadre du Programme d'autorisation de mise en circulation des lots, s'il y a lieu, selon une approche fondée sur le risque

Des voies novatrices : produits thérapeutiques innovants (PTI)

Lorsque des produits sont si novateurs qu'ils se heurtent à un obstacle important dans le cadre de la réglementation existante, le cadre des produits thérapeutiques innovants (PTI) de Santé Canada peut permettre une surveillance souple et adaptée à ces cas.

Un produit peut être un PTI s'il :

- repose sur une approche très novatrice qui ne cadre pas avec les voies réglementaires existantes;
- nécessite une approche adaptée en matière de données probantes ou de surveillance.

Étapes à suivre :

- communiquer tôt avec Santé Canada afin de confirmer la voie réglementaire et l'approche de surveillance. Communiquer avec : atp-ptn@hc-sc.gc.ca ;
- remplir le Formulaire d'identification des produits thérapeutiques innovants potentiels.

Démystifier les frais : coûts et réductions

Santé Canada impose des frais pour les présentations, les licences d'établissement et le droit de vendre une drogue.

À savoir :

- Aucuns frais ne sont exigés pour les demandes d'essais cliniques (DEC).
- Les frais applicables aux présentations de drogue nouvelle (PDN) varient selon le type de présentation, la voie d'examen et l'admissibilité à une réduction. Ils se situent généralement entre environ 300 000 $ et plus de 500 000 $. Des réductions ou exemptions sont offertes, notamment :
  - Les établissements de soins de santé financés par des fonds publics sont exemptés des frais
  - Les petites et moyennes entreprises (PME) peuvent être admissibles à d'importantes réductions de frais

Mesures recommandées :

- Évaluer l'admissibilité aux exemptions dès le début du processus
- Présenter un formulaire d'attestation de petite entreprise avec la demande
- Pour toute question, communiquer avec : osip-bppi@hc-sc.gc.ca

Modernisation réglementaire en cours

Le gouvernement du Canada entreprend un effort pangouvernemental pour moderniser la réglementation fédérale, réduire le fardeau administratif et soutenir l'innovation et la croissance économique. Dans le cadre de ses engagements liés à l'examen de la réduction des formalités administratives, Santé Canada fait progresser plusieurs initiatives visant à établir un système réglementaire plus efficace, plus souple et mieux harmonisé à l'échelle internationale, qui favorise un accès rapide pour les patients.

Arrêté ministériel sur le recours

L'Arrêté permet à Santé Canada de s'appuyer sur des décisions ou des documents produits par des autorités réglementaires étrangères (ARE) comparables afin de faciliter un examen plus efficace des présentations de drogues qui ont déjà été approuvées ou évaluées par une ARE comparable.

À quoi cela ressemble concrètement :

- L'Arrêté prévoit que l'exigence selon laquelle Santé Canada doit examiner certaines parties d'une présentation de drogue est réputée satisfaite lorsque les exigences prévues par l'Arrêté sont respectées. La décision de considérer cette exigence comme satisfaite repose sur le fait que l'ARE comparable a :
  - soit approuvé la drogue étrangère;
  - soit produit un document à la suite de son examen d'une partie donnée de la présentation de la drogue étrangère.
- L'Arrêté comprend une liste incorporée par renvoi qui établit les catégories de drogues visées et les ARE comparables correspondantes auxquelles l'Arrêté s'applique.

Pour les promoteurs, cela pourrait se traduire par des délais d'examen réduits pour les drogues visées par l'Arrêté et une augmentation du nombre de drogues disponibles au Canada.

Modernisation des essais cliniques

Santé Canada modernise le règlement actuel sur les essais cliniques afin d'améliorer l'accès des Canadiens à des thérapies nouvelles et novatrices, tout en maintenant de solides mesures de protection de la sécurité des participants.

Ce qui change :

- Réglementation directe de la conduite des essais cliniques
- Plus grande souplesse pour les plans d'essai complexes, par exemple les essais adaptatifs, les protocoles maîtres et les essais à phases multiples
- Surveillance proportionnelle fondée sur le risque afin de réduire le fardeau, notamment au moyen de modalités imposées aux autorisations
- Amélioration de l'accès des patients aux essais cliniques en permettant la décentralisation, notamment le consentement électronique et oral ainsi que l'élargissement des catégories de chercheurs

Ces changements visent à faciliter la conduite d'essais complexes et à favoriser un accès plus rapide aux nouveaux traitements.

Consortium Access

Santé Canada collabore avec quatre organismes de réglementation internationaux de confiance dans le cadre du Consortium Access, ce qui renforce la coopération afin de simplifier les procédures et d'améliorer l'accès à des drogues sûres et efficaces.

En pratique :

- Initiative de partage du travail dans le cadre de laquelle les organismes de réglementation effectuent des examens conjoints
- Pays participants : Australie, Singapour, Suisse et Royaume-Uni
- Favorise l'harmonisation des exigences relatives aux données probantes et des approches réglementaires

Pour les promoteurs, cette collaboration peut réduire le chevauchement des efforts et le fardeau réglementaire, tout en offrant la possibilité d'accéder simultanément à plusieurs marchés.