

Bureau de la modernisation des lois
et des règlements

**Proposition d'un
cadre
réglementaire
canadien pour les
médicaments
orphelins:
ébauche pour fins
de discussion**

Table des matières

Préambule	3
Contexte	3
Qu'est-ce qu'une maladie rare?	3
Qu'est-ce qu'un médicament orphelin?	3
Défis propres à la réglementation des médicaments pour les maladies rares.....	3
Contexte international	4
Contexte canadien	4
Cadre proposé de réglementation des médicaments orphelins en vertu de la <i>Loi sur les aliments et drogues</i>	5
Objectif.....	5
Aperçu	5
Désignation de médicament orphelin	6
Avis réglementaire de Santé Canada	7
Consultation d'experts et de représentants de patients par Santé Canada.....	7
Demande d'autorisation de mise en marché	8
Autorisation de mise en marché à l'égard de médicaments orphelins	8
Plan suivant l'autorisation de mise en marché.....	9
Pouvoir du ministre d'obtenir des renseignements et de réévaluer une autorisation de mise en marché	9
Description technique du cadre de réglementation proposé	10
A. Dispositions générales.....	10
<u>Aperçu et application</u>	10
<u>Définitions</u>	10
B. Désignation de médicament orphelin	11
<u>Demande de désignation de médicament orphelin</u>	11
<u>Demande de désignation de médicament orphelin sur la base d'une désignation accordée par un pays reconnu</u>	11
<u>Demande de renseignements complémentaires</u>	12
<u>Délivrance d'une désignation de médicament orphelin</u>	12
<u>Transparence</u>	12
<u>Obligations du promoteur</u>	12

<u>Annulation d'une désignation</u>	13
C. Avis réglementaire.....	13
D. Avis d'experts et de patients.....	13
E. Essais cliniques	14
F. Autorisation de mise en marché d'un médicament orphelin.....	14
<u>Demande d'autorisation de mise en marché</u>	14
<u>Évaluation d'une demande d'autorisation de mise en marché</u>	17
<u>Délivrance d'une autorisation de mise en marché</u>	18
<u>Identification numérique</u>	19
<u>Contenu de l'autorisation de mise en marché</u>	19
<u>Transparence</u>	19
G. Changements apportés à l'autorisation de mise en marché	19
<u>Changements apportés à l'autorisation de mise en marché exigeant la présentation d'une demande de modification</u>	19
<u>Évaluation d'une demande de modification d'une autorisation de mise en marché</u>	20
<u>Modification d'une autorisation de mise en marché</u>	20
<u>Changements apportés à une autorisation de mise en marché exigeant la présentation d'un avis</u> .	21
H. Obligations des titulaires d'autorisation de mise en marché	21
I. Pouvoirs du ministre après la délivrance de l'autorisation de mise en marché	23
<u>Demande de renseignements</u>	23
<u>Demande de compiler des renseignements</u>	23
<u>Modification de l'étiquette ou de l'emballage d'un médicament orphelin</u>	24
<u>Réévaluation du médicament orphelin</u>	24
<u>Ordre de cessation de vente d'un médicament orphelin</u>	24
<u>Suspension d'une autorisation de mise en marché – infraction ou préjudice</u>	25
<u>Suspension d'une autorisation de mise en marché – suspension immédiate</u>	25
<u>Annulation d'une autorisation de mise en marché – infraction</u>	26
<u>Annulation d'une autorisation de mise en marché – avantages ne l'emportant pas sur les préjudices</u>	26
<u>Annulation d'une autorisation de mise en marché – consentement</u>	26
J. Exclusivité du marché	26

Préambule

Le présent document décrit le contexte et l'objet de la politique qui sous-tendent le cadre canadien proposé de réglementation des médicaments pour les maladies rares ainsi que les détails de la proposition.

Contexte

Qu'est-ce qu'une maladie rare?

Une maladie rare est une affection mettant la vie en danger, une affection très invalidante ou une affection grave et chronique qui ne touche qu'un nombre très restreint de patients (moins de 1 sur 2 000). Près de 6 000 à 8 000 maladies rares ont déjà été recensées dans le monde, dont plus de 80 % sont associées à des facteurs génétiques. Les autres résultent d'une infection virale ou bactérienne ou de causes environnementales. Plus de la moitié des maladies rares se déclarent pendant la petite enfance. Il s'agit de maladies dégénératives qui mettent la vie en danger. Au Canada, un Canadien sur 12 souffre d'une maladie rare.

Qu'est-ce qu'un médicament orphelin?

Un médicament orphelin est un produit pharmaceutique ou biologique conçu et développé dans le but de traiter une maladie rare. Depuis 1983, plus de 408 médicaments orphelins ont fait leur entrée sur le marché américain. Il ne s'agit-là que d'un faible pourcentage des médicaments désignés orphelins qui existent, la plupart n'ayant jamais été commercialisés aux États-Unis. Au cours des 20 dernières années, en moyenne 14 nouveaux médicaments orphelins sont approuvés chaque année aux États-Unis.

Défis propres à la réglementation des médicaments pour les maladies rares

Comme elles touchent très peu de gens, les maladies rares sont difficiles à diagnostiquer et les médicaments destinés à les soigner, difficiles à étudier. Par conséquent, l'organisme de réglementation doit faire preuve de souplesse dans l'approbation de ces médicaments compte tenu du peu d'information disponible et du besoin d'en obtenir davantage une fois le médicament sur le marché.

Contexte international

La plupart des pays développés disposent de cadres de réglementation qui favorisent l'accès aux essais cliniques et aux médicaments pour les maladies rares. Ces cadres tiennent spécialement compte du manque de données probantes sur les médicaments orphelins destinés au traitement d'un nombre infime de patients vulnérables.

Caractéristiques communes des cadres internationaux :

- Désignation de médicament orphelin (y compris un processus de demande commun)
- Avis scientifique et avis concernant l'élaboration de protocoles cliniques
- Échange d'information facilité pour favoriser la transparence
- Obligations en matière de surveillance après la mise en marché
- Mesures incitatives pour le développement de médicaments, y compris l'exclusivité commerciale, une réduction des prix à payer et un examen prioritaire des demandes

Dans le cas des médicaments orphelins, ces caractéristiques communes ont permis aux États-Unis et à l'Union européenne de collaborer et d'utiliser un [processus de demande commun](#) pour la désignation tout en conservant des processus d'approbation distincts.

L'harmonisation des processus à l'échelon international a permis aux organismes de réglementation étrangers de maximiser l'utilisation de ressources limitées et de coordonner les efforts de réglementation dans d'autres secteurs, notamment en ce qui a trait à l'échange de renseignements servant à l'évaluation avant la mise en marché et à la surveillance du respect des obligations après la mise en marché (p. ex. la pharmacovigilance).

La conception de la réglementation sur les médicaments orphelins devrait permettre à Santé Canada d'harmoniser ses activités avec celles des États-Unis et de l'Union européenne et de participer à des activités bien établies de ces administrations, dont la désignation, la fourniture d'avis scientifiques ou concernant les protocoles, ainsi que l'échange de renseignements avant et après la mise en marché. La mise en commun des ressources sera essentielle à l'efficacité opérationnelle et à l'excellence scientifique. Dans l'une des 90 recommandations qui figurent dans son rapport, la [Commission sur la réduction de la paperasse](#) souligne que le manque d'harmonisation à l'échelon international des activités relatives aux médicaments orphelins nuit à la mise au point de ces médicaments au Canada.

Contexte canadien

Malgré l'absence d'un cadre canadien de réglementation des médicaments orphelins, les Canadiens ont pu se procurer de tels médicaments grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada, à des essais cliniques ou à des nouveaux médicaments (drogues nouvelles) à l'égard

desquels un avis de conformité a été délivré en application du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Même si, par le passé, il était possible de procéder de la sorte, ces façons de faire comportent des limites, notamment en ce qui concerne l'accès aux médicaments orphelins ainsi que la collecte et l'échange d'information puisqu'elles n'étaient pas conçues pour adresser les défis propres aux maladies rares.

Cadre proposé de réglementation des médicaments orphelins en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*

Objectif

La présente proposition vise à établir un cadre complet qui permettra aux Canadiens d'avoir accès aux médicaments orphelins sans compromettre la sécurité des patients. Le cadre s'attaquera aux défis uniques de l'étude de petites populations de patients et harmonisera les activités réglementaires du Canada avec celles des partenaires internationaux.

Aperçu

La proposition fournirait un mécanisme de réglementation conforme à ce qui existe déjà à l'échelle internationale qui définirait de façon transparente ce qu'est un médicament orphelin et qui permettrait de gérer les avantages, les préjudices et les incertitudes en considérant la nature, l'usage prévu et l'exposition des médicaments orphelins tout au long du cycle de vie. L'approche axée sur le cycle de vie fournirait la surveillance réglementaire adéquate depuis la désignation et le plan d'essais cliniques jusqu'à l'autorisation et à la surveillance effectuée après l'approbation. Elle donnerait une meilleure occasion d'obtenir l'avis d'experts et de connaître l'opinion du patient quant à la gravité de la maladie afin d'élargir le contexte dans lequel sont prises les décisions réglementaires. Pour ce faire, il faudra prévoir un plus grand nombre d'outils pour recueillir et examiner les nouveaux renseignements, y compris la possibilité d'intervenir au moyen de la modification des étiquettes, de la réévaluation, de la cessation de vente, ou de la suspension ou l'annulation d'une autorisation. Cette approche intégrée s'éloignera des modes statiques et ponctuels de réglementation actuels prévus à la partie C du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour se diriger vers un ensemble équilibré, dynamique et fluide d'interventions qui répondront davantage aux besoins du patient tout en continuant d'accorder une grande importance à la sécurité. Cet aspect est important pour les petites populations vulnérables pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant.

Comme l'un des premiers résultats attendus de la [*Feuille de route de la réglementation pour les produits de santé et des aliments*](#), les concepts liés au cycle de vie qui seront présentés dans le

cadre de réglementation stimuleront tous les autres efforts de modernisation qui suivront en ce qui concerne les drogues et les instruments médicaux.

La réglementation des médicaments orphelins se fondera sur bon nombre des dispositions existantes du *Règlement sur les aliments et drogues*, y compris celles relatives aux éléments suivants :

- Étiquetage et emballage (partie A et partie C, titres 1, 3 et 4)
- Essais cliniques (partie C, titre 5, avec possibilité de modifications mineures)
- License d'établissement et Bonnes pratiques de fabrication (partie C, titres 1A et 2, avec possibilité de modifications mineures)
- Exclusivité commerciale (partie C, titre 8)

Étant donné que les incertitudes associées aux médicaments orphelins pourraient être plus importantes en raison de la complexité des maladies, de la petite taille et de la vulnérabilité des populations, ainsi que du milieu de traitement lui-même, il faut de meilleures capacités pour prévoir et résoudre ces incertitudes après la mise en marché, sans que cela ne nuise à l'application des exigences relatives à l'autorisation avant la mise en marché.

Améliorer la transparence dans le but d'améliorer la collecte et l'échange d'information entre les patients, les professionnels de la santé, les chercheurs, les payeurs et les partenaires réglementaires internationaux, y compris renforcer la qualité des connaissances de manière à améliorer la prise de décisions sont des éléments essentiels du nouveau cadre pour résoudre les incertitudes.

Les principales nouvelles caractéristiques du cadre qui se trouvent dans d'autres règlements sur les médicaments orphelins sont énoncées ci-dessous.

Désignation de médicament orphelin

La désignation est une nouvelle étape que Santé Canada compte ajouter au cycle de vie réglementaire d'un médicament. Elle ne se trouve que dans le cadre proposé et aucune activité équivalente n'existe dans la version actuelle du *Règlement sur les aliments et drogues*. La désignation est un élément essentiel des cadres internationaux de réglementation des médicaments orphelins qui permet à son titulaire de bénéficier d'un ensemble de considérations réglementaires unique. Santé Canada propose d'inclure dans ces considérations la fourniture d'avis scientifiques et de l'assistance à l'élaboration de protocoles cliniques, l'examen prioritaire, une réduction des prix à payer pour les petites et moyennes entreprises ainsi qu'un lien avec l'exclusivité commerciale de huit ans et six mois prévue pour les drogues innovantes qui comprennent les résultats d'études pédiatriques. Certains critères devront être respectés,

notamment la fourniture de renseignements sur la prévalence et la gravité de la maladie ainsi que sur l'absence de traitement ou la démonstration que le médicament en question procurera un bénéfice notable par rapport au traitement actuel. D'autres dispositions permettront à un promoteur de présenter une demande pour un médicament qui a déjà fait l'objet d'une désignation dans un pays reconnu. À l'instar des autres administrations, plus d'un promoteur peut obtenir la désignation d'un médicament comme médicament orphelin pour le même médicament destiné au traitement de la même maladie. Cependant, chaque promoteur doit présenter sa propre demande. Un même médicament peut également faire l'objet de multiples désignations de médicament orphelin pour différentes maladies rares. Ces mesures visent à faciliter la recherche et l'innovation dans le domaine des maladies rares sans limiter les activités à un seul promoteur ou à un seul médicament, augmentant ainsi les chances de réussites. Traditionnellement, peu de médicaments orphelins finissent par se trouver sur le marché. Aux États-Unis, de 1983 à 2012, seulement 408 médicaments orphelins ont été approuvés sur 2 661 désignations accordées au cours de la même période.

Avis réglementaire de Santé Canada

Le cadre prévoit une disposition qui permet au promoteur de présenter une demande d'avis auprès de Santé Canada ou en collaboration avec les organismes de réglementation internationaux en vue de fournir des avis scientifiques ou concernant l'élaboration de protocoles cliniques. Cette possibilité d'offrir ce genre d'avis formel et structuré aux premières étapes du développement d'un médicament vise à faciliter la réalisation d'études et la collecte de renseignements au sujet des avantages, des préjudices et des incertitudes liés au médicament et à ainsi accroître les chances de réussite à l'étape de la demande. Au moment de formuler cet avis, Santé Canada peut consulter des experts et des représentants de patients si ces renseignements ne se trouvent pas à l'interne. Cet avis officiel ne peut être modifié qu'au moyen d'un processus de modification, par exemple dans le cas où de nouvelles données invalideraient le précédent avis.

Consultation d'experts et de représentants de patients par Santé Canada

Comme il existe plus de 7 000 maladies rares, les organismes de réglementation, y compris Santé Canada, ne peuvent pas toujours posséder l'expertise scientifique et médicale spécialisée nécessaire pour évaluer les renseignements qui accompagnent une demande relative à un médicament orphelin. Par conséquent, afin de prendre les meilleures décisions possibles dans l'intérêt des patients canadiens, le ministre pourrait consulter des experts à différentes étapes du processus réglementaire. Ces conseils pourraient être obtenus auprès de cliniciens, d'universitaires et d'organismes de réglementation étrangers, dont des organisations spécialisées comme le Comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne des médicaments. Aucune disposition actuelle du *Règlement sur les aliments et drogues* ne donne de structure à l'utilisation

d'avis d'experts par le ministre dans les processus décisionnels, à l'exception du Comité des drogues nouvelles prévu à l'article C.08.009. Le point de vue du patient quant à la gravité de la maladie ou au besoin médical non comblé dans un domaine thérapeutique, y compris sa participation dès le début du processus d'élaboration de protocoles, permettra d'acquérir des connaissances utiles nécessaires pour appuyer les obligations réglementaires de Santé Canada. Les récentes modifications apportées à la *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* de la Food and Drug Administration des États-Unis améliorent la capacité de consulter des experts et des patients concernant les médicaments orphelins lorsqu'une consultation ciblée est nécessaire parce que les connaissances scientifiques, médicales ou techniques ne sont pas disponibles à l'interne.

Demande d'autorisation de mise en marché

Les exigences en matière de demande d'autorisation de mise en marché pour les médicaments orphelins ressembleront à celles qui existent déjà dans le *Règlement sur les aliments et drogues*. Une importante nouvelle exigence relative à la transparence concerne l'obligation de fournir la documentation démontrant que tous les essais cliniques ont été inscrits dans un registre accessible au public, conformément aux normes internationales. La présentation d'un plan pour appuyer l'évaluation continue des avantages, des préjudices et des incertitudes liés au médicament après sa mise en marché renforcera la gestion du cycle de vie (voir la section sur le plan suivant l'autorisation de mise en marché ci-dessous). Un peu comme le prévoit déjà la politique actuelle de Santé Canada, les demandes d'autorisation de mise en marché à l'égard d'un médicament orphelin feront l'objet d'un examen prioritaire.

Autorisation de mise en marché à l'égard de médicaments orphelins

Une autorisation de mise en marché est une approbation de vendre un médicament orphelin. Au lieu de délivrer des avis de conformité individuels, une seule autorisation de mise en marché serait délivrée pour chaque médicament orphelin et elle pourrait être modifiée, réévaluée, suspendue ou annulée. La réglementation appuierait la transparence envers le public d'une autorisation de mise en marché à l'égard d'un médicament orphelin et comprendrait la publication ouverte et accessible des renseignements clés, y compris l'information voulant qu'une demande a été évaluée et qu'une décision négative a été rendue. La publication des décisions négatives et des motifs de ces décisions est importante dans le cas des médicaments orphelins lorsqu'un médicament existant commercialisé adapté à des fins nouvelles pourrait continuer d'être utilisé à des fins non indiquées sur l'étiquette. Il est alors important de communiquer cette information au public et aux professionnels de la santé afin de prévenir les préjudices.

Plan suivant l'autorisation de mise en marché

L'autorisation de mise en marché comprendra une exigence pour un plan appuyant l'évaluation continue et la gestion des avantages, des préjudices et des incertitudes liés au médicament et à son utilisation. Cette exigence s'inspire des pratiques actuelles en place à Santé Canada et dans le monde dans le cadre desquelles les fabricants, au moment de présenter leur demande, fournissent aux organismes de réglementation des plans suivant la mise en marché, tels que des plans de gestion des risques et des plans de pharmacovigilance, aux fins d'examen. Des exigences semblables en matière de planification suivant la mise en marché ont récemment été ajoutées à la réglementation des drogues nouvelles pour usage exceptionnel (voir C.08.002.01(2)b)(ix)). Le fait que ces plans constituent désormais une exigence réglementaire facilite la surveillance et la réévaluation après la mise en marché des médicaments. Il faut faire preuve d'une certaine souplesse quant à la façon dont les renseignements de la demande sont présentés à Santé Canada ainsi qu'au format utilisé, afin de permettre la présentation de renseignements dans les formats déjà établies aux États-Unis ou dans l'Union européenne. Cette façon de faire permettra également de mener des activités d'évaluation conjointes avec des partenaires internationaux. L'efficacité du processus s'en trouvera ainsi améliorée et il sera possible de concentrer l'expertise.

Pouvoir du ministre d'obtenir des renseignements et de réévaluer une autorisation de mise en marché

Santé Canada peut recevoir des renseignements sur les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à un médicament commercialisé d'une multitude de sources, y compris directement du fabricant. Lorsque les renseignements ainsi obtenus soulèvent des incertitudes ou ne lèvent aucune des incertitudes existantes, Santé Canada devrait pouvoir demander au titulaire de l'autorisation de mise en marché d'examiner le problème de différentes façons, notamment au moyen d'une réévaluation des avantages, des préjudices et des incertitudes qui pourrait nécessiter de nouvelles études. Au terme du processus de réévaluation, l'autorisation pourrait demeurer telle quelle, être modifiée ou suspendue. Les résultats de la réévaluation seraient mis à la disposition du public puisqu'ils jouent un rôle important dans la résolution des incertitudes existantes ou nouvelles.

Description technique du cadre de réglementation proposé

A. Dispositions générales

Aperçu et application

Un nouveau titre en vertu de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* sera créé afin d'introduire un cadre de réglementation des médicaments orphelins.

Le cadre de réglementation s'appliquerait aux médicaments orphelins à usage humain et comprendrait des dispositions relatives aux éléments suivants :

- Désignation de médicament orphelin
- Avis réglementaire
- Avis d'experts et de patients
- Autorisation de mise en marché
- Obligations et capacités après l'autorisation de mise en marché

Le cadre réglementaire se fonderait, au besoin, sur les dispositions actuelles du *Règlement sur les aliments et drogues* concernant les drogues, y compris celles relatives aux éléments suivants :

- Étiquetage et emballage (partie A et partie C, titres 1, 3 et 4)
- Essais cliniques (partie C, titre 5, avec possibilité de modifications mineures)
- Licences d'établissement et Bonnes pratiques de fabrication (partie C, titres 1A et 2, avec possibilité de modifications mineures)
- Exclusivité commerciale (partie C, titre 8)

Définitions

Le terme « médicament orphelin » serait défini comme étant une drogue qui satisfait aux critères suivants :

- a. La drogue est destinée au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie ou affection mettant la vie en danger, d'une maladie ou affection très invalidante ou d'une maladie ou affection grave et chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille au Canada;
- b. La drogue n'est pas autorisée actuellement par le ministre ou, si elle est autorisée, fournit au patient un avantage potentiellement substantiel par rapport au traitement existant.

B. Désignation de médicament orphelin

Demande de désignation de médicament orphelin

Un promoteur peut présenter une demande de désignation de médicament orphelin. La demande doit être signée et datée par le promoteur et doit contenir les renseignements suivants :

- a. le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du promoteur ainsi que, le cas échéant, son numéro de télécopieur et son adresse électronique, et le nom du représentant du promoteur au Canada dans le cas d'un promoteur étranger;
- b. des renseignements sur le(s) fabricant(s) de la drogue si la drogue n'est pas fabriquée par le promoteur, si ces renseignements sont disponibles;
- c. les ingrédients médicinaux de la drogue;
- d. l'indication proposée;
- e. des données suffisantes démontrant que le médicament satisfait aux critères de la définition de médicament orphelin;
- f. une description de l'état du développement de la drogue, y compris les indications envisagées;
- g. un résumé de la situation réglementaire de la drogue au Canada et à l'étranger, y compris les usages expérimentaux actuels, les autorisations de mise en marché antérieures, l'état de la désignation de médicament orphelin et les mesures réglementaires qui ont été prises, si ces renseignements sont disponibles.

Demande de désignation de médicament orphelin sur la base d'une désignation accordée par un pays reconnu

Au lieu de présenter la demande mentionnée ci-dessus, un promoteur peut présenter une demande de désignation de médicament orphelin sur la base d'une désignation accordée par un pays reconnu, si le médicament orphelin et son indication proposé au Canada sont les mêmes que ceux pour lesquels la désignation a été accordée par un autre pays. La demande doit être signée et datée par le promoteur et doit contenir les renseignements suivants :

- a. le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du promoteur ainsi que, le cas échéant, son numéro de télécopieur et son adresse électronique, et le nom du représentant du

- promoteur au Canada dans le cas d'un promoteur étranger;
- b. les ingrédients médicinaux de la drogue;
 - c. un exemplaire de la désignation accordée par un autre pays;
 - d. une mention indiquant ce qui suit :
 - i. le médicament orphelin et son indication au Canada sont les mêmes que ceux pour lesquels la désignation a été accordée par un autre pays;
 - ii. le respect des critères énoncés dans la définition de médicament orphelin.

Demande de renseignements complémentaires

Le ministre pourrait exiger que le promoteur lui fournisse, dans les délais prescrits, des renseignements complémentaires si les renseignements fournis dans la demande sont insuffisants, inexacts ou incomplets.

Le ministre pourrait retirer une demande si le promoteur ne fournit pas, sur demande du ministre et au plus tard à la date précisée par celui-ci, l'information demandée, à moins que le promoteur ait demandé au ministre une prolongation du délai et que le ministre ait accepté.

Délivrance d'une désignation de médicament orphelin

Le ministre serait tenu de délivrer une désignation de médicament orphelin pour une drogue s'il estime que celle-ci satisfait aux critères énoncés dans la définition de médicament orphelin.

Transparence

Le ministre serait tenu de tenir à jour et rendre accessible au public une liste des désignations de médicament orphelin.

Obligations du promoteur

Le promoteur d'un médicament orphelin désigné sur la base d'une désignation accordée par un autre pays serait tenu de signaler au ministre tout changement dans l'état de la désignation accordée par un autre pays qui a été fournie dans la demande de désignation.

Le promoteur serait tenu d'aviser le ministre lorsqu'une désignation fait l'objet d'un transfert à un autre promoteur et de lui fournir les coordonnées à jour.

Annulation d'une désignation

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, annuler une désignation lorsqu'une drogue ne satisfait plus aux critères de désignation de médicament orphelin.

Le promoteur aurait la possibilité de présenter ses observations avant l'annulation.

C. Avis réglementaire

Une personne peut soumettre, à tout stade du développement du médicament, une demande d'avis réglementaire écrit, qui ne peut être modifié qu'au moyen d'un processus de modification, en vue de convenir du type et de la quantité de renseignements requis pour démontrer les avantages et les préjudices liés à l'utilisation du médicament orphelin.

Le ministre pourrait modifier l'avis réglementaire lorsque :

- a. le ministre et la personne à qui l'avis réglementaire était destiné le jugent nécessaire;
- b. le type et la quantité de renseignements définis dans l'avis réglementaire ne lui permettent plus d'évaluer les avantages et les préjudices liés à l'utilisation du médicament orphelin.

D. Avis d'experts et de patients

Le ministre serait tenu d'accorder à un promoteur, ou à un demandeur ou titulaire d'autorisation de mise en marché la possibilité de présenter des observations lorsque le ministre a demandé l'avis d'experts ou de représentants de patients en vue :

- a. de décider de délivrer, de refuser ou d'annuler une désignation de médicament orphelin;
- b. de fournir un avis réglementaire à l'égard d'un médicament orphelin;
- c. de décider de délivrer, de modifier, de refuser de délivrer ou de modifier, de suspendre ou d'annuler une autorisation de mise en marché à l'égard d'un médicament orphelin;

- d. de décider de conserver, de modifier ou de suspendre une autorisation de mise en marché à l'égard d'un médicament orphelin qui fait l'objet d'une réévaluation.

REMARQUE : Les experts peuvent inclure, par exemple, les prestataires de soins de santé, des experts scientifiques, des experts en médecine, les acheteurs, les payeurs et les évaluateurs des technologies de la santé.

E. Essais cliniques

Les médicaments orphelins destinés aux essais cliniques seront assujettis au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Quelques modifications mineures pourraient être apportées.

F. Autorisation de mise en marché d'un médicament orphelin

Demande d'autorisation de mise en marché

Un médicament orphelin pour lequel une autorisation de mise en marché a été délivrée en vertu du présent cadre réglementaire serait exempté de l'article C.01.014 et du paragraphe C.08.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Un demandeur peut présenter au ministre une demande d'autorisation de mise en marché pour un médicament orphelin. La demande doit contenir les renseignements suivants :

- a. le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du demandeur ainsi que, le cas échéant, son numéro de télécopieur et son adresse électronique, et le nom du représentant du demandeur au Canada dans le cas d'un demandeur étranger;
- b. une déclaration, datée et signée par le premier dirigeant du demandeur au Canada et le directeur médical ou scientifique du demandeur, indiquant que tous les renseignements contenus dans la demande, ou auxquels celle-ci renvoie, sont exacts et complets et ne sont ni faux ni trompeurs;
- c. un exemplaire de la désignation de médicament orphelin délivrée au Canada;
- d. des renseignements sur la situation réglementaire et concernant la désignation dans d'autres pays;
- e. La marque nominative sous laquelle la drogue est destinée à être vendue;

- f. une liste quantitative de tous les ingrédients médicinaux et les ingrédients non médicinaux contenus dans le médicament orphelin, désignés par leur nom propre et leur nom usuel;
- g. les conditions d'utilisation recommandées du médicament orphelin, notamment :
- i. l'usage ou les fins recommandés,
 - ii. la forme posologique et la concentration,
 - iii. la voie d'administration recommandée,
 - iv. la dose recommandée,
 - v. les renseignements sur les préjudices associés, notamment, toutes précautions, mises en garde, contre-indications ou réactions indésirables connues liées à son utilisation.
- h. des renseignements concernant les avantages, les préjudices et les incertitudes associés au médicament orphelin lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'emploi recommandées, y compris un plan pour appuyer l'évaluation et la gestion continues des avantages, des préjudices et des incertitudes liés à son utilisation. Le plan doit être proportionnelle aux avantages, aux préjudices et aux incertitudes associés au médicament orphelin et contenir les éléments suivants :
- i. information sur le médicament,
Ingrédients médicinaux, nom(s) de marque, classe de médicament, telle qu'elle est décrite sur l'étiquette, indications, posologie, concentration(s), nom et adresse du demandeur
 - ii. coordonnées,
Nom et coordonnées du responsable du plan
 - iii. résumé des avantages, des préjudices et des incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin,
Le résumé sert de base aux activités et aux interventions décrites aux paragraphes iv. et v. ci-dessous. Par exemple, le résumé devrait comprendre une description des préjudices connus et possibles ainsi que des incertitudes qui ont une incidence sur l'évaluation des avantages, des préjudices et des incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin.
 - iv. description détaillée des activités visant à surveiller les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin commercialisé et relever tout changement, y compris l'évaluation de l'efficacité de ces activités,
Les activités doivent être proportionnelles aux avantages, aux préjudices et aux incertitudes associés au médicament orphelin. Voici des exemples :
 - *activités de vigilance de routine, comme la déclaration des effets indésirables d'un médicament (comme il est exigé dans la réglementation);*

- *autres activités, lorsque les activités de vigilance de routine ne sont pas suffisantes pour faire le suivi des avantages et des préjudices et résoudre les incertitudes. Les autres activités peuvent inclure certaines exigences en matière de surveillance et de déclaration des effets indésirables de médicament (qui diffèrent des exigences réglementaires normales) ou des études suivant l'autorisation (études cliniques ou de la qualité).*
- v. description détaillée des interventions conçues pour optimiser les avantages, prévenir ou minimiser les préjudices et clarifier les incertitudes liées à l'utilisation du médicament orphelin, y compris l'évaluation de l'efficacité de ces interventions,
Les interventions doivent être proportionnelles aux avantages, aux préjudices et aux incertitudes associés au médicament orphelin. Par exemple ;
- *Interventions de routine (p. ex. étiquetage, tel qu'il est exigé dans la réglementation);*
 - *autres interventions, lorsqu'elles sont nécessaires pour assurer une utilisation sécuritaire et efficace du médicament orphelin, y compris des documents de communication qui vise à accroître la quantité de renseignements sur l'étiquette (p. ex. communications destinées aux professionnels de la santé, aux patients ou aux consommateurs, matériel éducatif) et des systèmes de distribution contrôlée (y compris les restrictions).*
- vi. calendrier pour la présentation des évaluations de l'efficacité des activités et des interventions, y compris un calendrier pour la présentation de rapports,
Le calendrier présenterait la fréquence des évaluations du plan pour faire en sorte que les avantages du médicament continuent de l'emporter sur les préjudices.
- vii. résumé du plan.
Le résumé doit contenir les éléments clés du plan qui sera diffusé au public.
- i. des documents démontrant que toutes les données d'essais cliniques ont été recueillies conformément aux normes d'éthique reconnues, sans égard au lieu où les essais ont été réalisés;
- j. des documents démontrant que les essais cliniques réalisés ou parrainés par le demandeur ont été inscrits aux registres publics dans les 21 jours suivant l'engagement du premier sujet, conformément aux normes reconnues à l'échelle internationale;
- k. des maquettes des étiquettes et des emballages qui seront utilisés en rapport avec le médicament orphelin;

- l. les noms et adresses des fabricants de chacun des ingrédients du médicament orphelin ainsi que les noms et adresses des fabricants du médicament orphelin sous la forme posologique proposée pour la vente;
- m. une description détaillée du médicament orphelin et de ses ingrédients, qui comprend les renseignements suivants :
 - i. la liste des propriétés et des qualités des ingrédients qui ont trait à la fabrication et à l'emploi du médicament orphelin, y compris leur identité, leur activité et leur pureté,
 - ii. la description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen des ingrédients,
 - iii. la liste des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités des ingrédients.
- n. la description des installations et de l'équipement à utiliser pour la fabrication, la préparation et l'emballage du médicament orphelin;
- o. des précisions sur la méthode de fabrication et les mécanismes de contrôle à appliquer pour la fabrication, la préparation et l'emballage du médicament orphelin;
- p. le détail des épreuves qui doivent être effectuées pour contrôler l'activité, la pureté, la stabilité et l'innocuité du médicament orphelin;
- q. les éléments de preuve établissant que les lots d'essai du médicament orphelin ayant servi aux études menées dans le cadre de la présentation ont été fabriqués et contrôlés d'une manière représentative de la production destinée au commerce.

Un demandeur peut faire référence à l'information dont il est fait mention ci dessus si :

- a. la demande est liée à une nouvelle indication d'un médicament pour lequel un avis de conformité a été délivré conformément à l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- b. les renseignements sont les mêmes que ceux qui ont été présentés conformément au paragraphe C.08.002(2) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Évaluation d'une demande d'autorisation de mise en marché

Le ministre serait tenu de donner priorité à l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise en marché d'un médicament orphelin s'il croit que la demande respecte les exigences pertinentes.

Le ministre pourrait exiger que le demandeur présente d'autres renseignements si ceux qu'il a fournis dans sa demande d'autorisation de mise en marché ne sont pas suffisants pour déterminer

si une autorisation doit être délivrée.

Après l'évaluation de la demande, le ministre serait tenue d'aviser le demandeur de toutes les lacunes relevées dans celle-ci et d'accorder la possibilité à ce dernier de combler ces lacunes en présentant d'autres renseignements.

Délivrance d'une autorisation de mise en marché

Après l'évaluation de la demande, le ministre prendrait l'une des mesures suivantes :

- a. délivrer une autorisation de mise en marché s'il est d'avis que, compte tenu de la portée et de la nature des incertitudes associées aux avantages et aux préjudices ainsi que de la petite taille de la population de patients visée, les avantages liés à l'utilisation du médicament orphelin l'emportent sur les préjudices, et que les incertitudes associées aux avantages et aux préjudices ne l'empêchent pas de délivrer l'autorisation de mise en marché;
- b. refuser de délivrer une autorisation de mise en marché dans les cas suivants :
 - i. il est d'avis que les préjudices liés à l'utilisation du médicament orphelin l'emportent sur les avantages,
 - ii. les incertitudes associées aux avantages et aux préjudices l'empêchent de délivrer l'autorisation de mise en marché,
 - iii. le demandeur n'a pas comblé les lacunes indiquées dans l'avis.

Le ministre serait tenu de communiquer au demandeur les résultats de l'évaluation de la demande et la décision de délivrer ou non une autorisation de mise en marché.

Le demandeur aurait la possibilité de présenter ses observations lorsque le ministre a refusé de délivrer une autorisation de mise en marché.

Le ministre serait tenu de revoir sa décision après que le demandeur a eu la possibilité de la contester.

Identification numérique

Le ministre serait tenu d'attribuer une identification numérique, précédée de l'abréviation « DIN », à chaque médicament orphelin pour lequel une autorisation de mise en marché est délivrée.

Contenu de l'autorisation de mise en marché

Les éléments suivants se trouveraient dans une autorisation de mise en marché délivrée par le ministre :

- nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise en marché;
- nom commun et nom de marque du médicament orphelin;
- conditions d'utilisation recommandées du médicament orphelin;
- numéro d'identification du médicament attribué par le ministre;
- étiquette;
- résumé du plan.

Transparence

Le ministre serait tenu de tenir à jour et rendre public le contenu de l'autorisation de mise en marché et des annexes connexes (p. ex. sommaire des motifs de décision, résultats de la réévaluation, information sur les interruptions de la disponibilité du médicament).

Le ministre serait tenu de rendre publiques les décisions négatives.

G. Changements apportés à l'autorisation de mise en marché

Changements apportés à l'autorisation de mise en marché exigeant la présentation d'une demande de modification

La vente d'un médicament orphelin faisant l'objet d'un changement qui exige que le titulaire de l'autorisation de mise en marché présente une demande de modification serait interdite.

Le titulaire d'une autorisation de mise en marché serait tenu à soumettre une demande de modification comprenant les renseignements décrits dans la section concernant la demande d'autorisation de mise en marché relatifs au changement, lorsqu'il propose de faire un ou plusieurs des changements suivants :

- a. changement aux données fournies à l'appui du médicament orphelin lorsque le changement pourrait modifier de façon importante les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin;
- b. changement au plan autorisé dans l'autorisation de mise en marché;
- c. changement aux renseignements administratifs figurant sur l'autorisation de mise en marché, comme le nom ou l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise en marché;
- d. changement à la marque nominative du médicament orphelin.

Évaluation d'une demande de modification d'une autorisation de mise en marché

Le ministre pourrait exiger que le demandeur présente d'autres renseignements si ceux qu'il a fournis dans sa demande de modification d'autorisation de mise en marché ne sont pas suffisants pour déterminer si l'autorisation devrait être modifiée.

Après l'évaluation de la demande de modification, le ministre serait tenu d'aviser le demandeur de toutes les lacunes relevées dans celle-ci et d'accorder la possibilité à ce dernier de combler ces lacunes en présentant d'autres renseignements.

Modification d'une autorisation de mise en marché

Après l'évaluation de la demande, le ministre prendrait l'une des mesures suivantes :

- a. modifier une autorisation de mise en marché s'il est d'avis que, compte tenu de la portée et de la nature des incertitudes associées aux avantages et aux préjudices ainsi que de la petite taille de la population de patients visée, les avantages liés à l'utilisation du médicament orphelin l'emportent sur les préjudices, et que les incertitudes associées aux avantages et aux préjudices ne l'empêchent pas de modifier l'autorisation de mise en marché; ou
- b. refuser de modifier une autorisation de mise en marché dans les cas suivants :
 - i. il est d'avis que les préjudices liés à l'utilisation du médicament orphelin l'emportent sur les avantages,
 - ii. les incertitudes liées aux avantages et aux préjudices l'empêchent de modifier l'autorisation de mise en marché,

- iii. le demandeur n'a pas comblé les lacunes indiquées dans l'avis.

Le titulaire de l'autorisation de mise en marché aurait la possibilité de présenter ses observations lorsque le ministre a refusé de modifier l'autorisation.

Le ministre serait tenu de revoir sa décision après que le demandeur a eu l'occasion de la contester.

Changements apportés à une autorisation de mise en marché exigeant la présentation d'un avis

Le titulaire de l'autorisation de mise en marché serait tenu d'aviser le ministre XX jours avant l'entrée en vigueur de tout changement apporté à l'information appuyant le médicament orphelin et n'ayant pas d'incidence sur les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin.

Le titulaire de l'autorisation de mise en marché pourrait mettre en œuvre les changements XX jours après l'envoi de l'avis, à moins d'indications contraires du ministre.

REMARQUE : Il faut confirmer le nombre de jours.

H. Obligations des titulaires d'autorisation de mise en marché

Les conditions d'une autorisation de mise en marché d'un médicament orphelin qui s'appliqueraient à toutes les nouvelles autorisations délivrées conformément à ce nouveau titre sont énumérées ci-dessous. Les titulaires d'autorisation de mise en marché auront les obligations qui suivent :

Étiquetage et emballage

- a. étiqueter et emballer le médicament orphelin conformément aux exigences du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- b. afficher l'identification numérique (DIN) attribué par le ministre sur l'espace principal des étiquettes intérieures et extérieures du médicament orphelin (exigence équivalente à celle de l'article C.01.005 du *Règlement sur les aliments et drogues*);

Bonnes pratiques de fabrication

- c. veiller à ce que le médicament orphelin soit fabriqué, manipulé et conservé conformément aux bonnes pratiques de fabrication établies aux titres 2 et 4 du *Règlement sur les aliments et drogues*;

Déclaration des effets indésirables graves

- d. déclarer au ministre les réactions indésirables graves dans les 15 jours après avoir reçu communication de renseignements à ce sujet (cette exigence doit être semblable à celle de l'article C.01.017);

Déclaration de nouveaux renseignements

- e. déclarer au ministre tout nouveau renseignement qui pourrait avoir une incidence sur les avantages, les préjudices et les incertitudes liés au médicament orphelin;

Mise en œuvre et tenue à jour du plan autorisé dans le cadre de l'autorisation de mise en marché

- f. mettre en œuvre le plan autorisé dans le cadre de l'autorisation de mise en marché et rédiger des rapports à l'intention du ministre dans les délais indiqués dans le plan;
- g. au besoin, mettre à jour le plan lorsque de nouveaux renseignements sont disponibles et communiquer tout changement en présentant au ministre une demande de modification conformément aux exigences de la nouvelle réglementation des médicaments orphelins;

Rapport sur les retraits

- h. aviser le ministre de tout retrait d'un médicament orphelin, conformément à l'article C.01.051;

Statut de la mise en marché

- i. aviser le ministre dans les 30 jours suivant la mise en marché du médicament orphelin en indiquant la date de celle-ci au Canada [semblable à l'exigence de l'alinéa C.01.014.3c)];
- j. aviser le ministre de l'arrêt de la vente du médicament orphelin au moins 6 mois à l'avance de la date d'arrêt prévue. L'avis doit inclure le nom de l'entreprise ainsi que celui de la personne-ressource, les détails sur le produit et la date prévue de l'arrêt de la vente;

Déclaration annuelle

- k. fournir annuellement au ministre une déclaration attestant que tous les renseignements présentés jusqu'alors au sujet du médicament orphelin sont exacts, conformément à l'article C.01.014.5;

Changement de la situation réglementaire dans d'autres pays

- l. dans un délai raisonnable, faire part au ministre de tout changement de la situation réglementaire dans d'autres pays dans les cas suivants :
- rappel du médicament contenant le même ingrédient médicinal,
 - retrait du médicament ou d'une indication,
 - suspension des autorisations.

Tenue des dossiers

- m. créer des dossiers et les tenir à jour de sorte qu'une vérification puisse être faite.

REMARQUE : Il faut déterminer quels types de dossiers doivent être créés et tenus à jour.

I. Pouvoirs du ministre après la délivrance de l'autorisation de mise en marché

Demande de renseignements

Le ministre pourrait demander à un titulaire d'autorisation de mise en marché de fournir de nouveaux renseignements sur un médicament orphelin en sa possession si le ministre est d'avis que cette information est essentielle pour évaluer les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin.

Demande de compiler des renseignements

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, demander au titulaire de compiler des renseignements sur le médicament orphelin dans un délai établi par le ministre si ce dernier est d'avis que le plan autorisé dans le cadre de l'autorisation de mise en marché ne suffit pas pour réunir toute l'information nécessaire pour évaluer les avantages, les préjudices et les incertitudes liés à l'utilisation du médicament orphelin.

Le ministre serait tenu d'accorder au titulaire de l'autorisation de mise en marché la possibilité de présenter ses observations.

Le ministre pourrait, après avoir étudié les observations, modifier le plan autorisé dans le cadre de l'autorisation de mise en marché, au besoin.

Modification de l'étiquette ou de l'emballage d'un médicament orphelin

Le ministre pourrait demander au titulaire, par l'entremise d'un avis, de modifier l'étiquette ou l'emballage du médicament orphelin dans le délai prescrit par le ministre si ce dernier est d'avis que ce changement est nécessaire pour prévenir tout préjudice à la santé ou toute représentation trompeuse.

Le ministre serait tenu d'accorder au titulaire de l'autorisation de mise en marché la possibilité de présenter ses observations.

Réévaluation du médicament orphelin

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, demander au titulaire de fournir des renseignements appuyant la réévaluation du médicament orphelin dans un délai établi si de nouveaux renseignements disponibles auprès du ministre montre un changement important et défavorable aux avantages, aux préjudices et aux incertitudes associés au médicament orphelin.

Après avoir évalué les renseignements fournis par le titulaire de l'autorisation de mise en marché, le ministre serait tenu de confirmer par écrit sa décision :

- a. de maintenir l'autorisation de mise en marché;
- b. de modifier l'autorisation de mise en marché;
- c. de suspendre l'autorisation de mise en marché.

Ordre de cessation de vente d'un médicament orphelin

Le ministre pourrait ordonner une personne ou une catégorie de personnes de cesser de vendre un médicament orphelin s'il est d'avis que les préjudices liés à l'utilisation du médicament l'emportent sur les avantages.

Le ministre serait tenu à lever l'ordre de cesser de vendre un médicament orphelin si les circonstances qui l'ont amené à formuler cet ordre ont été résolues.

Suspension d'une autorisation de mise en marché – infraction ou préjudice

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, suspendre en entier ou en partie l'autorisation de mise en marché du médicament orphelin dans l'un des cas suivants :

- a. il est d'avis que le titulaire de l'autorisation de mise en marché a contrevenu à toute disposition de la *Loi* ou des règlements;
- b. il est d'avis que les préjudices liés à l'utilisation du médicament orphelin l'emportent sur les avantages.

Le ministre serait tenu d'accorder au titulaire de l'autorisation de mise en marché la possibilité de présenter ses observations avant la suspension de l'autorisation.

Après avoir étudié les observations, le ministre serait tenu de confirmer par écrit sa décision :

- a. de maintenir l'autorisation de mise en marché;
- b. de modifier l'autorisation de mise en marché;
- c. de suspendre l'autorisation de mise en marché.

Suspension d'une autorisation de mise en marché – suspension immédiate

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, suspendre en entier ou en partie l'autorisation de mise en marché s'il est d'avis qu'une suspension immédiate est nécessaire pour parer à un risque grave et imminent de préjudice à la santé.

Le titulaire de l'autorisation de mise en marché aurait la possibilité de présenter ses observations après la suspension.

Le ministre prendra les mesures suivantes s'il est d'avis, après avoir étudié les observations du titulaire, que ce dernier a corrigé le motif de suspension original indiqué dans l'avis de suspension :

- a. rétablir l'autorisation de mise en marché;
- b. rétablir et modifier l'autorisation de mise en marché.

Annulation d'une autorisation de mise en marché – infraction

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, annuler en partie ou en entier une autorisation de mise en marché s'il est d'avis que le titulaire de l'autorisation a contrevenu à toute disposition de la *Loi* ou des règlements à l'égard d'un médicament orphelin et qu'il ne peut pas mettre fin à l'infraction.

Le titulaire de l'autorisation de mise en marché aurait la possibilité de présenter ses observations avant l'annulation.

Le ministre, après avoir étudié les observations, confirmerait par écrit sa décision :

- a. de maintenir l'autorisation de mise en marché;
- b. de modifier l'autorisation de mise en marché;
- c. d'annuler l'autorisation de mise en marché.

Annulation d'une autorisation de mise en marché – avantages ne l'emportant pas sur les préjudices

Le ministre pourrait, par l'entremise d'un avis, annuler en partie ou en entier une autorisation de mise en marché s'il est d'avis que le titulaire n'a pas établi, dans un délai prescrit, que les avantages liés à l'utilisation d'un médicament orphelin l'emportent sur les préjudices.

Annulation d'une autorisation de mise en marché – consentement

Le ministre pourrait annuler une autorisation de mise en marché, en tout ou en partie, à la demande du titulaire de celle-ci.

J. Exclusivité du marché

Les dispositions actuelles relatives à la protection des données de l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* et les exigences du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* s'appliqueraient à une autorisation de mise en marché d'un médicament orphelin, y compris certaines modifications à celle-ci.