



Politique

Exigences réglementaires des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP)

**Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments**

TABLE DES MATIÈRES

1. BUT.....2

2. ÉNONCÉ DE POLITIQUE.....2

3. CONTEXTE

 A) Produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons(PREP).....2

 B) Cadre de réglementation régissant actuellement les produits radiopharmaceutiques.....2

4. PORTÉE.....4

5. POLITIQUE

 A) Activité de fabrication.....4

 B) Exigences liées aux demandes d’essai clinique.....5

 C) Processus d’approbation.....6

 D) Indications thérapeutiques9

 E) Bonnes pratiques de fabrication et annexes connexes.....9

 F) Utilisation du Programme d’accès spécial.....9

1. BUT

Décrire les exigences réglementaires actuelles applicables aux produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) utilisés en tomographie à émission de positrons (TEP).

2. ÉNONCÉ DE POLITIQUE

Les PREP appartiennent à une classe de drogues précise définie à l'article 2 et précisée à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*. Ils doivent satisfaire à un certain nombre d'exigences générales et spécifiques de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son *Règlement* qui régissent la façon dont ces drogues peuvent être fabriquées, importées, vendues ou autrement distribuées et commercialisées au Canada et le moment auquel elles peuvent l'être.

3. CONTEXTE

La consultation des intervenants a commencé au mois de mai 2002 en vue de déterminer si le cadre de réglementation des drogues visées à l'annexe C était suffisamment souple pour s'appliquer aux PREP. La présente politique reflète les conclusions finales de l'examen de cette question. L'assurance de la disponibilité de la technologie de TEP pour les Canadiens est une responsabilité qui incombe en grande partie à d'autres compétences et qui, par conséquent, va au-delà de la portée de la présente politique.

A) Produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons

Les PREP sont nécessaires à la TEP qui est une technologie d'imagerie *in vivo* utilisée en médecine nucléaire. La fabrication, la vente, l'étiquetage ou la commercialisation des PREP, dont ceux utilisés aux étapes de l'essai clinique et de la mise au point d'un produit, sont régis par la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*¹. Par conséquent, un cadre de réglementation s'applique déjà aux PREP.

B) Cadre de réglementation régissant actuellement les produits radiopharmaceutiques

L'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues* définit une classe de drogues précise qui englobe les « produits radiopharmaceutiques et les drogues (trousses et générateurs) autres que les radionucléides vendues pour être employées dans la préparation de produits pharmaceutiques radioactifs ou présentées comme pouvant servir à cette fin ». Les drogues qui appartiennent à cette classe ne sont pas seulement régies par les dispositions générales sur les drogues, mais aussi par certaines exigences précises énoncées à l'article 12 de la *Loi* ainsi que dans divers règlements (titre 3 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*) qui les visent spécialement. L'article C03.201 du *Règlement sur les aliments et drogues* précise qu'une drogue se classe comme un « produit radiopharmaceutique » lorsqu'elle « se caractérise par la désintégration spontanée du noyau instable accompagnée de l'émission de particules nucléaires

¹

D'autres règlements fédéraux sont également applicables à l'utilisation et à la vente des PREP au Canada, tels que ceux relevant de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN).

ou de photons ». Les PREP sont des produits radiopharmaceutiques spéciaux qui émettent des nucléons appelés des *positrons*.

Un PREP ne peut être vendu ou autrement distribué en vue de son utilisation dans le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie chez un sujet humain qu'à la condition qu'il satisfasse aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son *Règlement*. Le cadre de réglementation des produits radiopharmaceutiques comporte les dispositions suivantes :

- le titre 1A de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* contient des dispositions de réglementation pour la délivrance des licences d'établissement (LE);
- le titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* contient des dispositions de réglementation pour l'application des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) aux drogues visées à l'annexe C; l'annexe aux BPF, intitulée *Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe C*, contient des exigences spécifiques aux produits radiopharmaceutiques, aux trousseaux et aux générateurs de radionucléides;
- le titre 3 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* contient des dispositions de réglementation pour les produits radiopharmaceutiques, les trousseaux et les générateurs de radionucléides²;
- le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* contient des dispositions de réglementation pour les essais cliniques;
- le titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* contient des dispositions de réglementation pour les drogues nouvelles;
- l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* contient une liste de normes (p. ex., The United States Pharmacopoeia [U.S.P.], à savoir la pharmacopée américaine); un PREP que l'on dit être conforme à l'une des normes listées ne peut être vendu à moins de subir tous les tests appropriés (p. ex., les analyses radiochimiques, chimiques, physiques et biologiques), car le produit fini doit être déterminé³ conforme à la norme indiquée; la pharmacopée américaine (U.S.P.) est l'une des normes figurant à l'annexe B qui définissent des spécifications types pour les produits radiopharmaceutiques comme la pureté radioactive, la pureté radiochimique, la pureté chimique, le pH, la taille des particules, la stérilité, la pyrogénicité (ou endotoxine bactérienne), l'activité spécifique, l'osmolalité et la stabilité.

Le cadre de réglementation actuel vise à faire en sorte que la chimie et la fabrication (qualité) aussi bien que l'innocuité et la sécurité (clinique) des PREP soient adéquatement démontrées et jugées acceptables avant leur approbation et continuent de l'être après l'autorisation de commercialisation.

² Le titre 3 de la partie C du *Règlement* est lié à l'article 12 de la *Loi sur les aliments et drogues*.

³ *Loi sur les aliments et drogues*, alinéa 10(3).

Ce cadre de réglementation s'applique dans les cas suivants (sans s'y limiter) :

- fabrication et distribution d'un PREP;
- fabrication d'un PREP destiné à l'administration à des patients d'un établissement donné;
- réception de radionucléides fabriqués et utilisation d'une « boîte noire » pour fabriquer un PREP destiné soit à la distribution ou à l'administration à un patient d'un établissement;
- importation d'un PREP fabriqué en vue de sa distribution ou de son administration à un patient d'un établissement.

4. PORTÉE

La présente politique s'applique à tous les PREP fabriqués, importés, vendus ou autrement distribués et commercialisés au Canada.

5. POLITIQUE

A) Activité de fabrication

La production de PREP destinés à l'usage humain est jugée être une activité de fabrication. Le processus de fabrication des PREP, y compris le ^{18}F -FDG, ne consiste pas à réunir des ingrédients dont la commercialisation a été approuvée ni à préparer une unité posologique par dilution d'une drogue approuvée comme cela se fait couramment en pharmacie. La préparation des PREP fait appel à des processus de radiosynthèse complexes de produits dont la commercialisation n'a jamais été approuvée au Canada. La radiosynthèse d'un PREP commence par le bombardement, au moyen de protons et de deutérons, d'un matériau cible spécifique placé dans un cyclotron pour produire le radionucléide désiré sous une forme capable de réagir au contact d'un autre précurseur ou ligand. Le précurseur ou ligand est introduit le plus tôt possible dans le processus de synthèse, mais il faut souvent réaliser un certain nombre d'étapes intermédiaires avant la purification et le contrôle de la qualité entre autres de l'activité et du volume et d'obtenir le produit radioactif fini. En raison de la courte période de radioactivité des isotopes radioactifs contenus dans les PREP, ces derniers sont généralement administrés avant que les épreuves de contrôle de la qualité visant à déterminer notamment leur stérilité et leurs propriétés pyrogénétiques ne soient terminées, ce qui peut représenter un facteur de risque accru pour les sujets humains qui les reçoivent. Ces épreuves sont généralement réalisées après l'administration du produit, ce qui n'exempte aucunement de l'obligation de faire valider le processus de fabrication. Le fait que des épreuves post-administration soient requises renforce l'importance de la validation.

Par conséquent, et compte tenu des points précédemment exposés, la production et la distribution de PREP ne sont pas considérées comme des activités de préparation pharmaceutique. Le cadre de réglementation des drogues visées à l'annexe C s'applique de la même manière aux scénarios de fabrication suivants, sans s'y limiter : synthèse réalisée dans un module de radiosynthèse spécialisé (c.-à-d. une « boîte noire ») relié à un cyclotron local ou utilisant une source d'isotopes radioactifs éloignée, synthèse réalisée au moyen de manipulateurs dans une cellule chaude

utilisant une source d'isotopes radioactifs locale ou éloignée et production à l'aide d'un système de génération (p. ex., un générateur ^{82}Sr - ^{82}Rb pour le $^{82}\text{RbCl}$ [chlorure de rubidium]). Les activités subséquentes à la production d'un PREP, comme la préparation ou la manipulation de doses (c.-à-d. d'un produit fabriqué par un fabricant autorisé par Santé Canada) à l'aide d'une fiole de distribution jaugée en vue de leur administration à des patients, peuvent être considérées comme des activités de préparation pharmaceutique.

Peu importe l'endroit où se déroulent les activités de fabrication, de distribution ou d'importation, elles doivent se conformer aux exigences de la réglementation en vigueur. Que le produit soit fabriqué par un établissement à but lucratif ou non, cela ne modifie en rien les exigences de réglementation, car elles s'appliquent également aux deux types d'établissements.

B) Exigences liées aux demandes d'essai clinique

Le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* définit l'essai clinique comme *une recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité*. Le titre 5 s'applique à l'utilisation de PREP dans des essais cliniques sur des sujets humains, selon la définition ci-dessus. La vente comprend l'offre de vente, l'exposition à des fins de vente, la possession à des fins de vente et la distribution, que la distribution soit faite à des fins d'étude ou non. Les centres hospitaliers ou universitaires qui produisent et distribuent (l'administration à des sujets dans les installations locales constitue un acte de distribution) des PREP destinés à des usages qui équivalent à un essai clinique, selon la définition précédemment énoncée, doivent en toutes circonstances se conformer aux exigences du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Aux termes du titre 5, ils doivent également respecter les Bonnes pratiques cliniques et les BPF pertinentes.

Afin de se conformer aux exigences du titre 5 du *Règlement*, un essai clinique qui utilise un PREP doit être autorisé par Santé Canada par le biais d'une demande d'essai clinique (DEC). Voici quelques exemples d'essais cliniques qui nécessitent la présentation d'une DEC :

- recherches utilisant des PREP non approuvés par Santé Canada;
- recherches utilisant des PREP approuvés par Santé Canada pour d'autres usages (p. ex., indication thérapeutique ou population différente);
- confirmation des données obtenues chez les animaux pour des PREP nouveaux;
- caractérisation in vivo du profil d'un PREP (tel que la forme radiomarquée d'une drogue nouvelle ou commercialisée).

Les promoteurs d'essais cliniques peuvent faire l'objet d'une inspection afin de s'assurer que les essais cliniques sont menés de façon appropriée, conformément au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

C) Processus d'approbation

Le processus d'approbation réglementaire d'un PREP mis au point et mis à l'essai au Canada peut comporter les étapes suivantes (sans y être limité) :

1) Une DEC contenant les données sur la chimie et la fabrication (qualité) du produit ainsi que ses propriétés pharmacologiques lors des essais non cliniques sur des animaux (notamment sa pharmacocinétique) et sa toxicité est présentée à l'appui du premier protocole d'essai sur des sujets humains visant à caractériser les profils pharmacocinétique et d'innocuité du PREP chez des volontaires en santé; cette étape correspond généralement à une DEC de phase I. Les données précliniques publiées peuvent être présentées à l'appui d'une telle DEC (p. ex., pharmacologie [pharmacodynamique, pharmacocinétique], toxicologie, données de biodistribution et de dosimétrie extrapolées de manière à estimer la dosimétrie du rayonnement chez l'humain). De telles données (jugées valides et acceptées par le milieu scientifique) sont généralement produites par des laboratoires, des centres de recherche et des centres universitaires multiples et publiées dans les premiers articles et examens à paraître sur le sujet dans des publications approuvées par des collègues. Toutefois, il faut reconnaître que les données précliniques ne portent généralement pas sur une formulation spécifique (c.-à-d. un produit médicamenteux), mais plutôt sur un matériau brut intéressant (p. ex., plus souvent associé à une substance médicamenteuse) puisque la définition de la formulation n'est pas l'objectif premier du processus de mise au point d'une drogue. Les différences au niveau de la fabrication et de la production peuvent avoir des répercussions sur divers aspects du produit fini comme la pureté (p. ex., la radioactivité, la radiochimie) et les spécifications, des données précliniques de confirmation pour le PREP concerné produites par le ou les centres de TEP qui assurent la promotion de la présentation peuvent être requises. En outre, des renseignements additionnels peuvent être souhaitables ou exigés, notamment lorsqu'aucunes données d'études portant sur des questions précliniques spécifiques n'ont été publiées et lorsqu'aucune expérience clinique acceptable pouvant atténuer la nécessité de fournir des données précliniques détaillées parce que l'innocuité n'est pas un facteur n'a été réalisée.

2) Une DEC est présentée à l'appui du protocole d'essai sur des sujets humains visant à établir l'innocuité et l'efficacité du PREP sur une population cible; cette étape correspond généralement à un essai clinique de phase II.

3) Une DEC est présentée à l'appui du protocole d'essai sur des sujets humains visant à établir l'efficacité et l'innocuité du PREP sur un grand nombre de sujets pour la même indication que celle de la DEC décrite ci-dessus; cette étape correspond généralement à un essai clinique clé (ou de confirmation) de phase III.

Une DEC doit également être présentée pour mener des recherches fondamentales sur des sujets humains. Toutes les DEC doivent être approuvées par Santé Canada avant le

lancement des essais cliniques. Un essai clinique peut être lancé lorsque son promoteur reçoit de Santé Canada une « lettre de non-objection (LNO) » dans les 30 jours suivant la présentation de sa demande ou lorsque la période de réponse de 30 jours expire sans avoir reçu de réponse de Santé Canada.

4) Une présentation de drogue nouvelle (PDN) est soumise à l'égard de la commercialisation du PREP pour l'indication ayant fait l'objet des essais cliniques décrits ci-dessus. La PDN doit inclure toutes les données sur la qualité (chimie et fabrication) obtenues dans le cadre d'essais non cliniques sur des animaux et cliniques et produites à l'étape de mise au point du produit destiné à la commercialisation. Si l'ensemble des données satisfait aux exigences, notamment toutes celles qui sont liées à l'étiquetage et à la monographie du produit, un avis de conformité (AC) est émis pour le PREP. Bien qu'aucune identification numérique (DIN) ne sera attribuée au PREP, conformément aux dispositions actuelles du *Règlement* qui s'appliquent aux drogues visées à l'annexe C, l'établissement où le produit est fabriqué devra se procurer une licence d'établissement (LE) et être jugé conforme aux exigences des BPF. Il devra ensuite demeurer conforme et conserver sa licence.

Pour chaque indication additionnelle que le promoteur désire ajouter à l'étiquette du produit, il doit présenter au moins une DEC décrivant le protocole d'essai clinique conçu spécialement pour tester la nouvelle indication du PREP (c.-à-d. qu'une DEC de phase III doit être présentée pour autoriser une telle étude). Le promoteur doit ensuite présenter les résultats de l'essai clinique à titre de supplément à la présentation de drogue nouvelle (SPDN) afin d'obtenir l'autorisation de commercialiser le produit pour la nouvelle indication. Une fois le SPDN approuvé, la nouvelle indication peut être ajoutée à l'étiquette du produit. Dans ces circonstances, il n'est pas nécessaire de soumettre les données sur la qualité (chimie et fabrication) si celles-ci demeurent inchangées.

Il s'agit là d'un exemple de processus réglementaire auquel un PREP pourrait devoir se soumettre. Ce processus ne s'arrêterait toutefois pas à l'étape de la délivrance de l'avis de conformité. Les exigences en matière de surveillance postcommercialisation décrites au titre 1 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, *Rapports sur les réactions indésirables aux drogues*, s'appliquent également.

On conseille la prudence dans les cas où l'approbation se fonderait uniquement sur des « rapports publiés ». Jusqu'à présent, les données publiées n'étaient acceptées qu'à titre de données à l'appui seulement. Les données cliniques publiées peuvent servir à appuyer des présentations, mais il faut au moins que des essais cliniques soient réalisés en plus de fournir les données requises sur la chimie et la fabrication (qualité). Les usages spécifiques du produit doivent être démontrés par les résultats d'essais cliniques épidémiologiques.

Un promoteur peut être autorisé à soumettre une PDN qui sera fabriquée dans de multiples installations (p. ex., lorsqu'il s'agit d'un consortium). Dans ce cas, une présentation comportant des données cliniques et non cliniques regroupées sur la drogue fabriquée dans diverses installations peut être acceptée, à la condition que le promoteur démontre que les spécifications du produit médicamenteux fini et le processus de fabrication incluant les méthodes de contrôle de la qualité s'équivalent. Après la délivrance d'un avis de conformité pour une indication, un SPDN peut être soumis pour les nouveaux fabricants affiliés au consortium pour cette indication, à la condition que le promoteur démontre que les spécifications, le processus de fabrication et les méthodes de contrôle de la qualité s'équivalent.

On recommande que le promoteur qui envisage de soumettre une PDN au nom d'un consortium rencontre préalablement un représentant de Santé Canada. Voici quelques exigences qui se rattachent à ce type de présentation.

- A) Un signataire autorisé pour le promoteur (consortium) doit être nommé. Le promoteur doit certifier les renseignements fournis dans la présentation, y compris ceux sur chacune des installations de fabrication. Les renseignements sur chacune des installations de fabrication et sur chacun de leurs procédés doivent être présentés sous forme de fiche pharmaceutique permanente. Le promoteur sera le détenteur (futur) de l'AC.
- B) D'autres installations de fabrication peuvent être ajoutées au moyen de SPDN et de fiches pharmaceutiques permanentes une fois le premier AC délivré.
- C) Comme dans le cas de toute autre PDN, les données cliniques clés à l'appui de la présentation doivent provenir de rapports finaux d'essais cliniques menés à terme.
- D) Le promoteur doit fournir des spécifications uniformisées pour le produit fini afin de démontrer l'équivalence de la chimie des produits fabriqués dans les diverses installations. Il doit aussi démontrer que l'étiquetage et la monographie du produit sont uniformes et conformes au titre 3 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* dans toutes les installations.
- E) Chacune des installations de fabrication doit détenir une LE.
- F) La délivrance d'une LE repose sur la conformité aux BPF initialement démontrée et maintenue. Les établissements doivent satisfaire en tout temps aux exigences générales à l'égard des BPF décrites au titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ils doivent également satisfaire à toute autre exigence ou suivre toute autre recommandation à l'égard d'un type de produit spécifique (p. ex., annexe aux BPF, Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe C).
- G) Une PDN pour les drogues visées à l'annexe C est également admissible au traitement prioritaire. Les exigences et le processus d'approbation des demandes de traitement prioritaire sont décrits dans la Politique sur le traitement prioritaire des présentations de drogues. Il est à noter qu'il s'agit là d'un processus distinct qui doit être entrepris avant de soumettre une PDN. La ligne directrice sur le

traitement prioritaire des présentations de drogues peut être consultée à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/priority_review/priority_review_guidance_f.pdf

- H) Le promoteur peut joindre à sa PDN une demande de réduction des frais accompagnée d'une explication. Pour en savoir davantage à ce sujet, consulter le site http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/feeguide_f.html

D) Indications thérapeutiques

Les indications physiologiques pour les drogues visées à l'annexe C utilisées dans le diagnostic peuvent être approuvées par le biais du processus d'approbation réglementaire, à la condition de présenter des énoncés concomitants concernant l'utilité clinique du produit. L'indication physiologique sera jugée englober les usages cliniques spécifiques du produit qui devront être démontrés au moyen de résultats d'essais cliniques épidémiologiques.

Une indication physiologique pour le ¹⁸F- FDG pourrait être acceptable, à la condition que des énoncés sur l'utilité clinique présentés à l'appui de la PDN apparaissent sur l'étiquette du produit. L'indication générale « pour évaluer un métabolisme anormal du glucose », par exemple, ne serait pas acceptable sans y joindre des indications thérapeutiques pour des états spécifiques à l'égard desquels l'utilité clinique du produit a été démontrée au moyen d'essais cliniques. Autrement dit, l'indication physiologique générale doit être reliée à des états précis pour lesquels il a été démontré que la drogue est utile.

Cette approche est conforme à celles utilisées pour d'autres drogues réglementées par Santé Canada ainsi qu'à celles adoptées par d'autres organismes de réglementation.

E) Bonnes pratiques de fabrication et annexes connexes

Santé Canada reconnaît que les Bonnes pratiques de fabrication et l'annexe relative aux drogues visées à l'annexe C associée doivent être ré-examinées à l'égard des PREP. Le Ministère entend élaborer, en consultation avec les intervenants, des directives sur les BPF qui porteront sur les PREP.

F) Utilisation du programme d'accès spécial

Le Programme d'accès spécial (PAS) est conçu pour donner accès, en cas d'urgence ou pour des raisons humanitaires, à des produits non commercialisés au Canada (et essentiellement non évalués) à la demande d'un médecin, pour des patients souffrant de maladies graves ou menaçant le pronostic vital. Aucune évaluation complète des risques et des avantages n'est effectuée dans le cadre du PAS avant que l'autorisation d'utiliser un produit ne soit donnée. On s'assure cependant que toutes les autres techniques diagnostiques ont échoué, qu'aucune autre option ne convient et que le médecin a accès aux données pertinentes sur le produit. Le médecin assume l'entière responsabilité de l'utilisation du produit; il doit prendre une décision éclairée sur cette

utilisation du produit à la lumière des données publiées dans la littérature médicale ou fournies par le fabricant.

Des agents diagnostiques non approuvés au Canada ont été rendus accessibles par le biais du PAS, toujours à la condition que le médecin atteste que les autres agents ou options ont été envisagés et/ou qu'ils n'ont pas réussi à produire les résultats voulus.

L'accès à des agents diagnostiques par l'entremise du PAS ne constitue pas un mécanisme permettant aux fabricants qui mettent au point des produits et des services destinés à être offerts sur le marché de contourner les exigences réglementaires cruciales qui s'appliquent à ceux-ci. Santé Canada exige que les fabricants qui désirent lancer un produit sur le marché canadien effectuent des essais cliniques ainsi que toute autre recherche connexe afin d'établir l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit.

L'utilisation d'un PREP non approuvé dans le cadre du PAS sera limitée aux régions ou aux installations qui ont accès à un PREP approuvé pour le diagnostic de maladies graves ou menaçant le pronostic vital et ne sera autorisée que dans les cas où le médecin confirme que les autres techniques diagnostiques ont échoué ou qu'elles ne conviennent pas.

6. DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR

La présente politique entre en vigueur le 1^{er} août 2003.