



# Lignes directrices sur les exigences relatives aux autorisations de mise en marché des médicaments contre la COVID-19



Date d'entrée en vigueur :

2021-10-29

**Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.** Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

*Guidance for market authorization requirements for COVID-19 drugs*

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télec. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : [hc.publications-publications.sc@canada.ca](mailto:hc.publications-publications.sc@canada.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2021

Date de publication : septembre 2021

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H169-12/2021F-PDF

ISBN : 978-0-660-40658-9

Pub. : 210397

## Avant-propos

Les lignes directrices aident l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également des conseils au personnel de Santé Canada sur la façon de mener à bien les mandats et de réaliser les objectifs de manière équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices ne remplacent pas les règlements. Les autres approches des principes et des pratiques décrites dans le présent document doivent s'appuyer sur une justification adéquate. Elles doivent être examinées préalablement en consultation avec les responsables du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Comme toujours, Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, afin de nous aider à évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Nous devons veiller à ce que ces demandes soient justifiables et à ce que les décisions soient clairement documentées.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

# Table des matières

Aperçu.....	1
Contexte.....	1
À propos des présentes lignes directrices .....	1
À propos des autorisations de mise en marché des médicaments contre la COVID-19 .....	1
Directives pour la mise en œuvre .....	2
Présentations en continu et examens .....	3
Norme pour l'acceptation d'une présentation en continu.....	3
Examens en continu.....	3
Exigences non cliniques et cliniques.....	5
Exigences non cliniques .....	5
Étude de validation de principe .....	5
Examen de la toxicité .....	5
Examen de la pharmacologie secondaire .....	5
Examen des interactions médicamenteuses .....	5
Exigences en matière d'essais cliniques .....	5
Examen de la pharmacologie clinique .....	6
Examen de la sécurité .....	6
Examen de l'efficacité .....	7
Prise en compte des variants du SARS-CoV-2.....	7
Exigences non cliniques .....	8
Exigences de qualité et de fabrication.....	9
Qualité des produits .....	9
Licences d'établissement et bonnes pratiques de fabrication .....	10
Autorisation de mise en circulation des lots.....	11
Exigences d'étiquetage et de post-commercialisation.....	12
Examen de la marque nominative .....	12
Étiquetage des produits.....	12
Monographie du produit .....	12
Étiquettes intérieures et extérieures des produits.....	13
Encart de l'emballage .....	13
Plan de gestion des risques.....	14
Profil d'innocuité.....	14
Plan de pharmacovigilance .....	14
Plan de réduction des risques.....	15
Communications et transparence.....	16
Références .....	17

# Aperçu

## Contexte

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le plus récent coronavirus découvert, le SRAS-CoV-2. Ce nouveau virus et cette nouvelle maladie étaient inconnus avant le début de l'écllosion, en décembre 2019, et se sont depuis répandus dans le monde entier.

La COVID-19 est reconnue pour causer des symptômes respiratoires, de la fièvre, de la toux, de l'essoufflement et des difficultés respiratoires. Le COVID-19 peut varier d'une maladie légère à grave. Dans les cas graves, la maladie peut causer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance polyviscérale et même la mort.

Les personnes âgées et celles qui ont des problèmes de santé sous-jacents, comme l'hypertension artérielle, l'obésité, les problèmes cardiaques ou le diabète, sont plus susceptibles d'avoir une forme grave de la maladie.

La disponibilité de médicaments sûrs, efficaces et de qualité est une mesure de santé publique clé dans la réponse à la COVID-19, car elle offre un moyen de réduire la propagation et la gravité de la maladie, et de surmonter ses conséquences sociales et économiques

## À propos des présentes lignes directrices

Ce document contient des directives à l'intention des fabricants de médicaments qui souhaitent obtenir une autorisation pour un médicament fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant être utilisé pour traiter la COVID-19. Ce document doit être lu en parallèle avec les [Lignes directrices sur les modifications apportées au Règlement sur les aliments et drogues pour les médicaments contre la COVID-19](#). Ces lignes directrices exposent les changements récents apportés au processus réglementaire relatif aux nouveaux médicaments contre la COVID-19.

Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux vaccins contre la COVID-19. Les fabricants qui souhaitent obtenir une autorisation pour un vaccin contre la COVID-19 doivent plutôt consulter les [Lignes directrices sur les exigences relatives aux autorisations de mise en marché des vaccins contre la COVID-19](#).

Pour obtenir des directives sur les demandes d'importation ou de vente de produits pharmaceutiques en vente libre, de désinfectants, de désinfectants pour les mains et de produits de santé vétérinaires, les fabricants doivent consulter les directives suivantes :

- [Gestion des présentations et des demandes de drogues](#)
- [Gestion des présentations de désinfectants assimilés aux drogues](#)
- [Médicaments antiseptiques à usage humain](#)
- [Produits de santé animale : À propos du programme de notification PSA](#)

## À propos des autorisations de mise en marché des médicaments contre la COVID-19

Santé Canada est déterminé à aider les Canadiens à protéger et à améliorer leur santé en leur donnant un accès facile à des médicaments contre la COVID-19 sûrs, efficaces et de qualité. Nous avons modifié le *Règlement sur les aliments et drogues* afin d'accélérer l'autorisation des médicaments contre la COVID-19, tout en veillant à protéger la santé et la sécurité des Canadiens.

Les fabricants de médicaments qui souhaitent obtenir une autorisation de mise en marché doivent nous consulter dès le début du processus de développement, et tout au long de leurs travaux par la suite. Nous

nous engageons à accorder la priorité à l'examen de toute demande d'autorisation de médicaments contre la COVID-19 assortie de données prometteuses d'efficacité et d'un profil d'innocuité acceptable.

Santé Canada n'accordera une autorisation que s'il détermine que les avantages potentiels du médicament surpassent ses risques. Notre décision sera fondée sur les preuves fournies concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament. L'analyse avantages-risques/risques-avantages considère les incertitudes concernant un médicament potentiel par rapport aux besoins urgents en santé liés à la COVID-19 au moment de la décision.

Les exigences modifiées concernant les médicaments contre la COVID-19 permettent d'obtenir une autorisation fondée sur des données préliminaires pendant que le fabricant continue de mener des études et de recueillir des données sur le médicament. Nous utiliserons les modalités et conditions établies pour gérer les incertitudes ou les mesures d'atténuation des risques liées au médicament dans le contexte de la santé publique.

Les exigences décrites dans ce document d'orientation constituent la norme minimale acceptable. Santé Canada examinera d'autres propositions concernant les exigences en matière de données probantes de même que les éléments qui justifient l'utilisation de ces normes. À mesure que nous en apprendrons davantage sur le virus et sur l'efficacité des nouveaux traitements, nous ajusterons les exigences en matière de données probantes s'il y a lieu.

Comme il le fait pour toutes les drogues, Santé Canada évaluera et surveillera l'innocuité et l'efficacité de tous les médicaments contre la COVID-19. Au besoin, nous imposerons des modalités et conditions et prendrons des mesures pour protéger la santé et la sécurité des Canadiens. De telles mesures pourraient inclure la suspension ou l'annulation des autorisations ou des licences des établissements.

## Directives pour la mise en œuvre

Ces directives portent sur le développement de médicaments à action antivirale directe ou à activité immunomodulatrice. Les recommandations qu'elles contiennent peuvent toutefois s'appliquer aux plans de développement de médicaments contre la COVID-19 ayant d'autres mécanismes d'action. Le mécanisme d'action du médicament peut avoir une incidence sur des éléments cruciaux de la méthodologie utilisée pour effectuer les études (p. ex. population, paramètres d'efficacité, évaluations de l'innocuité, durée du suivi).

Des promoteurs de l'industrie ont demandé des lignes directrices aux organismes de réglementation sur les exigences relatives au développement de médicaments contre la COVID-19. Le sujet a été abordé avec Santé Canada et avec d'autres organismes de réglementation à l'occasion de réunions préalables aux présentations. Nous continuons de travailler avec les organismes de réglementation internationaux pour harmoniser les exigences relatives aux médicaments contre la COVID-19, le cas échéant.

# Présentations en continu et examens

## Norme pour l'acceptation d'une présentation en continu

Les exigences modifiées concernant les médicaments contre la COVID-19 permettent le dépôt de présentations en continu (article C.08.002(2.3) du *Règlement sur les aliments et drogues* du Canada). La capacité d'examiner les données du début du développement du produit, tandis que des essais cliniques de phases subséquentes se déroulent, contribue à accélérer le processus d'examen réglementaire.

Avant de déposer une présentation en vue d'un examen en continu, les promoteurs de médicaments sont censés avoir recueilli une certaine quantité de données probantes sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité de leur produit. Nous conseillons aux promoteurs de nous consulter avant de déposer une demande.

Pour déposer une demande d'examen en continu, les promoteurs doivent avoir obtenu, au minimum :

- des données non cliniques et cliniques de phase 2 qui fournissent la preuve d'une innocuité et d'une efficacité prometteuses
- la confirmation que les essais de phase 3 ont commencé et qu'il y a suffisamment de personnes inscrites pour fournir des preuves de l'innocuité et de l'efficacité dans un délai raisonnable
  - qui devrait être dans les 6 mois suivant le dépôt initial
- la preuve que la fabrication du médicament est conforme aux bonnes pratiques de fabrication et que la qualité et l'uniformité du produit sont bien contrôlées

Les promoteurs doivent également déposer un plan indiquant les délais prévus pour la présentation des différents éléments de la demande. Le plan doit accompagner le dépôt initial.

Pour plus de détails sur les exigences relatives au plan, consultez notre document intitulé :

- [Modifications apportées au Règlement sur les aliments et drogues pour les médicaments contre la COVID-19.](#)

## Examens en continu

Les décisions prises au sujet des médicaments contre la COVID-19 seront conformes aux processus d'examen établis par les exigences modifiées relatives à ces médicaments. Santé Canada entreprendra des examens en continu afin de constituer un dossier complet pour chaque médicament. Ce dossier comprendra des données étayant l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament.

Avec l'accord du promoteur, nous pouvons aussi collaborer avec des partenaires de réglementation internationaux pour échanger des analyses ou des points de vue, et pour enrichir le processus d'examen de Santé Canada.

Des équipes d'experts scientifiques et médicaux de Santé Canada procéderont à l'examen des médicaments. Ces personnes possèdent de l'expérience en matière d'examen de données complexes et de résultats d'études sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité de divers médicaments. L'examen comprend l'élaboration de stratégies pour recueillir des données sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments ayant reçu une autorisation au moyen de modalités et conditions ou d'activités de pharmacovigilance, ce qui inclut les études postérieures à la commercialisation.

Il est possible que l'examen soit mené en collaboration avec des partenaires internationaux de la réglementation lorsque les fabricants déposent simultanément une présentation en continu à Santé Canada et à une autre instance avec laquelle une entente de collaboration a été établie. Bien que les recommandations puissent être éclairées par des discussions entre les partenaires de réglementation au cours de l'examen collaboratif, les décisions d'autorisation sont fondées sur une évaluation approfondie des

données probantes par Santé Canada. Ces décisions sont prises sans égard à celles des partenaires internationaux.

Santé Canada fonde ses décisions sur le portrait d'ensemble des avantages et des risques des produits. Nous tenons également compte de toutes les données disponibles, notamment :

- les résultats fournis avec la présentation en continu
- les activités de pharmacovigilance et les stratégies d'atténuation des risques
- les connaissances actuelles au sujet du virus et de la maladie (qui devront faire l'objet d'une surveillance continue pendant l'examen et après l'autorisation)
- les renseignements fournis dans le cadre des modalités et conditions associées à une autorisation

Les sources de connaissances comprennent les écrits scientifiques, les données sur la santé publique et la surveillance, ainsi que la collaboration avec nos partenaires de réglementation internationaux.

# Exigences non cliniques et cliniques

## Exigences non cliniques

Certaines exigences en matière de données non cliniques et méthodes utilisées pour les essais non cliniques sont propres aux types de médicaments mis au point. Toutefois, certaines données non cliniques sont requises pour tous les médicaments. Il s'agit entre autres d'études de validation de principe et de l'innocuité portant sur la pharmacologie primaire, la pharmacologie secondaire, les interactions médicamenteuses et la toxicologie. Ces études doivent utiliser un degré et une durée d'exposition ainsi qu'une voie d'administration adéquats pour appuyer l'utilisation clinique du médicament contre la COVID-19.

### Étude de validation de principe

Nous exigeons des essais ou des études non cliniques qui démontrent un mécanisme d'action pertinent pour prévenir ou traiter la COVID-19, comme des études sur l'activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 ainsi que ses variants pertinents ou sur l'effet sur la réponse immunitaire hyperinflammatoire à l'infection par ce virus. Ces études devraient être effectuées avant les premiers essais cliniques chez l'humain.

### Examen de la toxicité

Dans le cas de médicaments composés de petites molécules, des études non cliniques de toxicologie et de pharmacologie menées sur des modèles animaux ou *in vitro* pertinents doivent être réalisées pour évaluer les éléments suivants :

- Génotoxicité
- Tolérance locale
- Toxicité générale
- Toxicité pour la reproduction et le développement
- Autres paramètres de toxicité pertinents (p. ex. cancérogénicité, immunotoxicité)

De plus, des études sur la reproduction et le développement ainsi que des études sur la cancérogénicité peuvent être exigées. Des facteurs comme la population cible, le type de produit, le mécanisme d'action, la force probante et la durée du traitement seront pris en compte.

Ces études peuvent également être exigées dans le cas des médicaments biologiques. Veuillez consulter le [document ICH S6 \(R1\) \(en anglais seulement\)](#) de l'Agence européenne des médicaments, car les études animales ou *in vitro* clés doivent être conformes aux normes internationales visant les bonnes pratiques de laboratoire.

### Examen de la pharmacologie secondaire

Des études sur les propriétés pharmacologiques hors cible pourraient être exigées. Vous devriez évaluer le risque de facilitation de l'infection par des anticorps dans le cas de produits contenant des anticorps qui interagissent directement avec le virus.

### Examen des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ou *in vivo* pour caractériser le potentiel d'interactions entre médicaments sont exigées pour les médicaments composés de petites molécules. Le plus souvent, ces études ne sont pas requises lorsqu'il s'agit de médicaments biologiques.

## Exigences en matière d'essais cliniques

Pour appuyer l'autorisation de mise en marché, les promoteurs sont invités à mener des essais cliniques aléatoires de supériorité, contrôlés par placebo ou par traitement actif, à double insu, et de phase 2 ou de phase 3. La norme de soins de base doit être respectée dans tous les groupes de traitement.

Ces essais doivent être assez longs et composés d'un échantillon suffisant pour permettre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de façon fiable. Les essais par traitement actif devraient démontrer une efficacité cliniquement significative et une innocuité acceptable en ce qui a trait à la prévention et au traitement de la COVID-19. Les nouveaux indicateurs de résultats doivent être validés et s'avérer pertinents sur le plan clinique.

### Examen de la pharmacologie clinique

Des données pharmacologiques cliniques sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments, ainsi que sur l'effet des facteurs intrinsèques et extrinsèques, sont exigées.

Des données probantes appuyant le régime posologique examiné dans les études sur l'innocuité et l'efficacité sont aussi requises.

### Examen de la sécurité

Pour évaluer l'innocuité d'un médicament, Santé Canada exige :

- un nombre adéquat de bénéficiaires du médicament
- une surveillance suffisamment longue

Ces exigences servent à révéler les effets indésirables courants et prévus ainsi que les événements moins fréquents, mais potentiellement plus graves.

Les promoteurs doivent veiller à inclure un large éventail de personnes dans leurs essais cliniques afin de produire suffisamment d'information sur l'innocuité et l'efficacité du médicament. De plus, le groupe d'essai devrait comprendre des personnes présentant un risque élevé de complications, notamment :

- des personnes âgées
- des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ou respiratoire sous-jacente, de diabète, d'une maladie rénale chronique ou d'autres comorbidités
- des personnes dont le système immunitaire est affaibli (personnes infectées par le VIH, personnes greffées ou patients qui reçoivent une chimiothérapie contre le cancer)

Les femmes enceintes et les adolescents peuvent être inclus si l'innocuité du médicament est raisonnablement certaine.

La taille et la composition de la base de données sur l'innocuité exigée pour appuyer une indication contre la COVID-19 dépendent d'un certain nombre de facteurs. En voici des exemples :

- L'effet du traitement
- La population proposée
- La durée du traitement
- La nature du médicament (petites molécules par opposition à produit biologique)
- L'étendue de l'expérience clinique antérieure avec le médicament
- Les données probantes des phases précliniques ou cliniques sur la toxicité du médicament

Les calendriers des études sur l'innocuité (par exemple, signes vitaux, études de laboratoire, électrocardiogrammes) doivent tenir compte de la gravité de la maladie et du risque identifié du médicament à l'étude.

Dans le cas des médicaments composés de petites molécules, l'évaluation de l'innocuité doit inclure les données provenant d'études :

- sur l'effet des aliments
- sur les interactions médicamenteuses
- sur la prolongation de l'intervalle QT/QTc
- auxquelles ont participé des personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Dans le cas contraire, les promoteurs doivent avoir un plan sur la façon dont ils obtiendront ces données. Ces études ne sont généralement pas exigées dans le cas des médicaments biologiques.

### Examen de l'efficacité

Le programme de développement consiste à comparer l'effet du médicament expérimental au placebo ou à la substance active de comparaison afin de produire des résultats cliniquement significatifs pour la COVID-19. Le choix des mesures des résultats cliniques doit tenir compte de la population étudiée.

Voici des exemples de mesures de résultats cliniques dans les essais sur les traitements :

- Mortalité toutes causes confondues
- Insuffisance respiratoire aiguë, y compris le besoin de :
  - ventilation mécanique
  - oxygénation par membrane extracorporelle
  - ventilation non effractive
  - oxygénothérapie à haut débit
  - oxygénothérapie à faible débit
- Proportion de patients en vie et non atteints d'insuffisance respiratoire à un moment approprié
- Nécessité ou durée des hospitalisations ou des visites à l'urgence attribuables à la COVID-19 selon une définition claire et des critères cliniques précis

La mortalité et les résultats portant sur les admissions aux unités de soins intensifs (USI) sont préférables aux résultats sur la durée de l'hospitalisation, la durée du rétablissement et d'autres analyses d'événements. Pour démontrer l'avantage potentiel du médicament soumis aux essais, le traitement devrait avoir lieu peu après la confirmation du diagnostic de COVID-19.

Dans les essais de phase 2, un paramètre d'évaluation virologique peut servir à soutenir une conclusion clinique prometteuse avant que l'efficacité ne soit établie par une étude clinique de phase 3. Toutefois, les paramètres d'évaluation virologique ne peuvent agir à titre de paramètres primaires dans les essais de phase 3. Il n'y a pas de relation prédictive établie entre l'amplitude et le moment où survient la réduction de la charge virale et la façon dont un patient se sent, fonctionne ou survit. La taille optimale de l'échantillon, le moment et les méthodes de prélèvement ainsi que les essais relatifs aux paramètres d'évaluation virologique pertinents sur le plan clinique n'ont pas non plus été établis.

Dans les essais de phase 3 sur les traitements, les paramètres d'évaluation virologique peuvent être évalués comme des paramètres secondaires.

Dans les essais sur la prévention, les paramètres de l'efficacité doivent établir l'occurrence d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire avec ou sans symptômes. Ils doivent également tenir compte des visites à l'urgence et des hospitalisations.

Ces résultats sur l'efficacité doivent être évalués à un moment prédéterminé et pertinent sur le plan clinique. Au moment d'évaluer l'atténuation des symptômes, il est préférable d'intervenir dès que possible après le diagnostic. De plus, il doit y avoir suffisamment de patients inscrits pour tenir compte du fait que la plupart des gens ne deviennent pas gravement malades, qu'ils soient traités ou non.

### Prise en compte des variants du SARS-CoV-2

Des souches du virus SRAS-CoV-2 (variants) émergent à mesure que celui-ci se propage et évolue. Ces variants sont identifiés par des différences (mutations) dans leur séquence génomique. Ces différences entraînent des substitutions, des insertions ou des suppressions d'acides aminés dans les protéines virales.

Les mutations génétiques qui affectent la protéine despicule ciblée par les agents thérapeutiques sont particulièrement préoccupantes, car elles peuvent en réduire l'efficacité.

## Exigences non cliniques

Les essais ou études non cliniques suivants sont exigés :

- Essais ou études non cliniques qui démontrent un mécanisme d'action pertinent pour prévenir ou traiter la COVID-19
  - doivent sonder l'effet escompté ou potentiel des variants pertinents du virus sur le mécanisme d'action
- Essais qui évaluent les effets d'un produit sur l'infection par le SRAS-CoV-2
  - examinent et décrivent les caractéristiques de rendement et l'effet des variants pertinents sur les essais
- Évaluation de l'efficacité du médicament expérimental incluant des essais visant à déterminer son activité sur les variants pertinents du virus

Les promoteurs doivent surveiller continuellement les nouveaux variants de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 et évaluer le rendement du produit par rapport aux variants préoccupants identifiés.

L'efficacité établie lors de la délivrance de l'autorisation pourrait changer ou devenir incertaine en raison de l'émergence de variants du SRAS-CoV-2 et de leur prévalence dans différentes régions géographiques. Nous nous attendons à ce que cela ait un impact important sur les produits composés d'anticorps monoclonaux ciblant le SRAS-CoV-2, en particulier les thérapies faisant appel à des anticorps monoclonaux qui ciblent la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 qui a connu d'importantes modifications des acides aminés.

Pour ces traitements, les promoteurs doivent :

- fournir des données non cliniques supplémentaires au cours de la période suivant l'autorisation qui étayent la capacité de reconnaissance et l'efficacité des traitements contre les nouveaux variants du SRAS-CoV-2
- effectuer ces études sur de véritables variants du SRAS-CoV-2, car les résultats obtenus avec des pseudovirus pourraient ne pas saisir précisément l'efficacité des traitements contre les nouveaux variants du SRAS-CoV-2

Les promoteurs pourraient être tenus de mettre à jour la section sur les mises en garde et les précautions de la monographie de leur produit si des données étayent la réduction possible de l'efficacité contre les nouveaux variants du SRAS-CoV-2.

# Exigences de qualité et de fabrication

## Qualité des produits

Les médicaments contre la COVID-19 doivent être fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Ces pratiques doivent être conformes aux exigences internationales, lesquelles sont décrites dans le document [Lignes directrices – Thème Q7A](#) de l'International Council for Harmonization et dans les [lignes directrices](#) applicables de Santé Canada.

Nous avons besoin de données suffisantes pour démontrer que le procédé de fabrication est bien contrôlé et qu'il produira de façon constante une substance et des produits médicamenteux d'une qualité convenant à l'utilisation prévue. La qualité doit être maintenue jusqu'au moment où le produit est soumis à de nouveaux essais ou jusqu'à la fin de son cycle de vie ou à la date de péremption dans les conditions d'entreposage recommandées.

Pour être jugés suffisants, les renseignements doivent comprendre de l'information détaillée sur le processus de fabrication de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, comme :

- les matières premières
- les matières d'origine
- les banques de virus et de cellules
- les mesures de contrôle appliquées en cours de fabrication fondées sur des spécifications élaborées pour évaluer les paramètres critiques du procédé et celles appliquées aux produits intermédiaires

Dans le cas des substances médicamenteuses et des produits médicamenteux stériles, le processus de stérilisation doit être validé avant la présentation de la demande. Des détails sur les paramètres de stérilisation validés et, le cas échéant, le processus de stérilisation de l'équipement et du système de fermeture des contenants doivent également être fournis.

Les renseignements suivants doivent également être fournis :

- Les spécifications pour toutes les matières (par exemple, matières primaires, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) et les excipients utilisés durant la fabrication de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux
- Le résumé des essais de caractérisation réalisés pour élucider la structure et la fonction
- La distribution de la forme polymorphique et de la taille des particules des médicaments présentant un faible taux de solubilité si cela s'avère pertinent pour la forme posologique et le rendement du produit médicamenteux
- Les impuretés et les produits de dégradation ainsi que les mesures de contrôle applicables (les taux doivent être justifiés en fonction de lignes directrices existantes ou de données toxicologiques)
- Les données provenant d'un nombre suffisant de lots de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, dont les lots de médicaments utilisés dans les études cliniques
  - Celles-ci doivent démontrer la cohérence des procédés et la qualité du produit
  - Dans le cas des produits biologiques, elles doivent également démontrer la comparabilité entre ce matériel et le matériel fabriqué à d'autres sites et selon d'autres procédés et échelles, le cas échéant
- Les spécifications des procédures des essais et leur résumé ainsi que des renseignements sur la validation de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux
  - les essais des étapes critiques, comme ceux portant sur la puissance et les impuretés, doivent avoir été validés
- Les systèmes de fermeture de contenants proposés pour la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux, y compris les spécifications et une discussion sur le caractère adéquat de ces systèmes

- Les paramètres sur la stabilité et la date de péremption ou la durée de conservation du produit médicamenteux dans son contenant et sa formulation définitifs
  - Des données sur la stabilité provenant d'un nombre suffisant de lots de la substance médicamenteuse et de produits médicamenteux
  - La substance médicamenteuse doit être entreposée dans un contenant fermé par un système représentatif et le produit médicamenteux dans le contenant définitif avec le système de fermeture proposé

Des exemplaires des documents suivants devraient également être fournis :

- Dans le cas des médicaments composés de petites molécules, les documents de production signés correspondant aux lots utilisés dans les études cliniques pivot afin de confirmer que la formulation et les processus de fabrication sont représentatifs de ceux proposés pour les lots commerciaux
- Dans le cas des produits biologiques, les documents de production signés correspondant aux lots de validation du processus commercial
- Les documents types de production (en anglais ou en français) pour chaque puissance, taille des lots commerciaux et site de fabrication proposés

## Licences d'établissement et bonnes pratiques de fabrication

Pour commercialiser un médicament contre la COVID-19 au Canada, une entreprise doit disposer d'une licence d'établissement de produits pharmaceutiques qui l'autorise à fabriquer, emballer-étiqueter, soumettre à des essais, importer, distribuer ou vendre en gros. Ces licences sont accordées en vertu du [Règlement sur les aliments et drogues](#).

Les entreprises qui ne disposent pas de cette licence doivent en faire la demande. Pour savoir comment présenter une demande, consultez-le :

- [Lignes directrices sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)

Au cours du processus d'examen des demandes, les entreprises doivent démontrer qu'elles respectent les bonnes pratiques de fabrication. Les entreprises peuvent démontrer (en respectant plusieurs critères comme l'emplacement de l'immeuble) qu'elles se conforment à ces pratiques par les moyens suivants :

- Une inspection sur place par Santé Canada
- Un certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication délivré par un partenaire avec lequel Santé Canada a conclu une entente de reconnaissance mutuelle
- Un rapport d'inspection d'un organisme de réglementation, d'une instance compétente, de l'Organisation mondiale de la Santé ou, dans certains cas, d'un rapport de vérification d'entreprise ou de consultant

Les exigences en matière de preuves pour appuyer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des bâtiments étrangers sont incluses dans les directives suivantes :

- [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)

Si vous n'êtes pas en mesure d'obtenir les documents décrits dans le document GUI-0080 en raison de la pandémie, veuillez nous écrire à [hc.foreign.site-etranger.sc@canada.ca](mailto:hc.foreign.site-etranger.sc@canada.ca). Communiquez avec nous avant d'envoyer une demande de licence d'établissement de produits pharmaceutiques. N'oubliez pas d'inclure « COVID-19 » dans l'objet du message.

Les décisions d'autorisation sont fondées sur les documents présentés dans la demande. Les délais pour l'examen accéléré sont déterminés au cas par cas. Nous tiendrons compte de la nécessité du médicament pour répondre aux besoins urgents en matière de santé publique liés à la COVID-19.

Afin d'alléger la tâche et le dédoublement des tâches, les exigences relatives aux essais sur les produits finis décrites à l'article C.02.019 ne s'appliquent pas aux importateurs et aux distributeurs d'un médicament contre la COVID-19 assujettis aux exigences du programme d'autorisation de mise en circulation des lots.

### Autorisation de mise en circulation des lots

Les médicaments biologiques au Canada sont assujettis aux exigences du programme d'autorisation de mise en circulation des lots énoncées à l'article C.04.015 du [Règlement sur les aliments et drogues](#).

Ce programme de Santé Canada privilégie une approche souple axée sur le risque. Celle-ci tient compte des données probantes sur la qualité de la fabrication et des mesures de contrôle dans leur ensemble, ainsi que des essais effectués par d'autres organismes de réglementation internationaux. Par exemple, Santé Canada est membre associé du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), lequel est en faveur de la distribution entre ses membres des données relatives aux essais.

Le programme d'autorisation de mise en circulation des lots couvre aussi bien les étapes préalables que subséquentes à la mise en marché des médicaments biologiques. Chaque lot d'un médicament biologique est assujetti au programme d'autorisation de mise en circulation des lots avant la vente. Santé Canada fonde le niveau de surveillance réglementaire (mise à l'épreuve et examen des protocoles) sur le degré de risque associé au produit.

# Exigences d'étiquetage et de post-commercialisation

## Examen de la marque nominative

Les lignes directrices sur les modifications apportées au *Règlement sur les aliments et drogues* pour les médicaments utilisés relativement à la COVID-19 indiquent que les exigences d'étiquetage en langage clair pour les maquettes d'étiquettes et les dossiers d'évaluation de la marque nominative ne s'appliquent pas (C.08.002(2)(j.1) et C.08.002(2)(o)). Bien que ce ne soit pas obligatoire, les promoteurs sont invités à fournir une évaluation de la marque nominative s'ils en ont une.

Santé Canada évaluera la marque nominative proposée des médicaments contre la COVID-19 afin de déterminer si elle pourrait :

- induire en erreur, notamment :
  - en laissant entendre qu'un médicament est efficace employé seul sans fournir de preuve à l'appui de cette allégation
  - en exagérant l'efficacité du médicament
  - en minimisant les risques du médicament
  - en revendiquant la supériorité du médicament
- prêter à confusion avec un autre produit dont l'utilisation est autorisée au Canada (pour empêcher les erreurs de médication)

Les promoteurs doivent se reporter aux critères énoncés à la section 2.2 de notre [ligne directrice sur l'examen des marques nominatives de médicament](#) avant de proposer une marque nominative. Pour de plus amples renseignements, consultez la [Foire aux questions sur l'examen des marques nominatives de médicament](#).

## Étiquetage des produits

### Monographie du produit

Une monographie de produit est un document factuel et scientifique au sujet d'un produit médicamenteux. Il ne contient pas de matériel promotionnel. La monographie décrit les propriétés, les allégations, les indications et les conditions d'utilisation du médicament. Elle contient aussi toute autre information qui peut être requise pour une utilisation optimale, sécuritaire et efficace du médicament.

Santé Canada examine les monographies de produits (ainsi que les renseignements destinés aux patients sur les médicaments) dans le cadre du processus d'examen des médicaments. Les monographies font partie intégrante des présentations.

Au moment d'élaborer une monographie de produit pour un médicament dans un format et un contenu acceptables, consultez les [lignes directrices et les avis sur les monographies de produit](#).

## Étiquettes intérieures et extérieures des produits

Les fabricants de médicaments contre la COVID-19 doivent se conformer à toutes les exigences d'étiquetage spécifiées dans la *Loi sur les aliments et drogues* et aux parties A et C du *Règlement*. Les exigences relatives aux médicaments figurent dans les articles suivants du *Règlement* :

- A.01.010
- A.01.014
- A.01.015
- A.01.016
- A.01.060.1 à A.01.068
- C.01.001 à C.01.012
- C.01.401
- C.03.202
- C.03.203
- C.03.206 à C.03.209
- C.04.019 et C.04.020

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les :

- [Lignes directrices : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains](#)

Les exigences sur l'étiquetage en langage clair de chaque maquette d'étiquette accompagnant le médicament ne s'appliquent pas aux médicaments déposés en vertu des exigences modifiées pour les médicaments contre la COVID-19. (Voir les articles C.01.014.1.(2) (m.1), C.08.002.(2) (j.1) et C.08.003(3.1)(a).) Toutefois, nous recommandons que les promoteurs appliquent les principes du langage clair dans leurs présentations à titre de pratique exemplaire.

L'étiquetage dans les deux langues officielles est essentiel à l'administration sûre et efficace des médicaments. Les renseignements sur l'étiquetage (p. ex., étiquettes intérieure et extérieure, encart dans l'emballage) des produits d'ordonnance et des produits administrés ou obtenus par un professionnel de la santé doivent contenir du texte bilingue.

Les promoteurs souhaitant soumettre des maquettes de matériel d'étiquetage sont invités à le faire pendant le processus d'examen.

Pour de plus amples renseignements sur la conception et l'élaboration d'étiquettes et d'emballages qui sont clairs, efficaces et qui réduisent au minimum le risque d'erreurs pouvant entraîner des préjudices, consultez les documents suivants :

- [Guide des bonnes pratiques d'étiquetage et d'emballage pour les médicaments sur ordonnance](#)

Si le promoteur ne dépose aucune maquette d'étiquette au cours de l'examen, il doit présenter les maquettes ou les étiquettes imprimées définitives lors de la commercialisation ou de la mise en marché du médicament contre la COVID-19.

### Encart de l'emballage

Si le produit doit être distribué dans son emballage définitif, des renseignements supplémentaires sur son utilisation (transparence, divulgation des risques) doivent être fournis dans un encart d'emballage. Cet encart doit accompagner le matériel d'emballage du médicament en vue de son examen.

Pour en savoir plus sur les encarts d'emballage, consulter la section 5.4.2 de la :

- [Lignes directrices : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage humain](#)

Les promoteurs qui envisagent de rédiger un encart abrégé sont priés de consulter l'annexe A des [questions et réponses concernant le règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments sur ordonnance](#) pour obtenir des recommandations.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les exigences proposées en matière d'étiquetage des médicaments contre la COVID-19, communiquez avec la :

- Direction des produits thérapeutiques, par courriel, à [hc.tpdgeneral-generalcpt.sc@canada.ca](mailto:hc.tpdgeneral-generalcpt.sc@canada.ca)
- Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, par courriel, à [hc.brdd.ora.sc@canada.ca](mailto:hc.brdd.ora.sc@canada.ca)

Nous examinerons toutes les questions, propositions et autres suggestions au sujet des exigences en matière d'étiquetage.

## Plan de gestion des risques

Les entreprises doivent déposer un plan de gestion des risques qui met l'accent sur les risques relatifs à l'innocuité du médicament lorsqu'il est utilisé pour prévenir ou traiter la COVID-19.

Pour de plus amples renseignements sur les plans de gestion des risques, consultez nos :

- [Lignes directrices – Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi](#)

De plus, [l'addenda canadien](#) doit démontrer la compatibilité avec les exigences canadiennes.

L'addenda doit contenir les sections suivantes :

### Profil d'innocuité

- Inclure les événements spéciaux dignes d'intérêt, les risques connus et potentiels pour l'innocuité et les populations particulières pour lesquels on dispose de peu d'information dans les essais cliniques (ou qui en ont été exclues)
- Aborder les stratégies de surveillance dans les communautés marginalisées, éloignées et autochtones où des données sont disponibles
- Inclure des mises à jour de la liste des préoccupations en matière d'innocuité en temps opportun lorsqu'un signal de sécurité est observé pendant la surveillance suivant l'obtention de l'autorisation.

### Plan de pharmacovigilance

- Tenir compte des activités au Canada pendant une pandémie pour ce qui est de la collecte, du regroupement, de l'évaluation et de la déclaration des événements indésirables spontanés
- Confirmer la déclaration spontanée rapide des effets secondaires (la déclaration spontanée au Canada est différente de celle des autres pays)
- Aborder les mesures supplémentaires liées à la détection des cas, notamment :
  - les événements particuliers dignes d'intérêt, graves et inattendus, mortels ou mettant la vie en danger
  - les erreurs de médication
  - les populations particulières
  - les patients ayant des facteurs de comorbidité
  - les interactions possibles avec d'autres produits thérapeutiques
  - les traitements concomitants
- Inclure d'autres activités post-commercialisation, comme :
  - les registres
  - les questionnaires
  - les études sur l'innocuité et l'efficacité
  - la surveillance rapide et efficace du profil d'innocuité
- Inclure des rapports sommaires mensuels sur l'innocuité
- Inclure la détection et la communication rapides des signaux conduisant à un changement dans l'équilibre des risques et des avantages

## Plan de réduction des risques

- Inclure les renseignements suivants :
  - étiquetage robuste avec mises en garde et précautions
  - matériel éducatif
  - plan de communication et d'échange des renseignements sur l'innocuité à l'échelle internationale, en temps opportun et de manière efficace

## Communications et transparence

Les renseignements sur les médicaments en cours d'examen et sur les médicaments autorisés figurent sur le site Web du gouvernement du Canada ou sont fournis sur demande.

À titre d'exemple, la [liste de demandes reçues](#) énumère les médicaments contre la COVID-19 faisant l'objet d'un examen. Une fois autorisés, les médicaments contre la COVID-19 sont répertoriés dans la [liste des produits autorisés](#). Un [sommaire des décisions réglementaires](#) est publié au moment de l'autorisation. Un [sommaire des motifs réglementaires](#) donne aux partenaires du système de santé et au public l'accès aux données et aux renseignements ayant conduit à une autorisation.

Nous ajoutons de l'information sur le résultat des inspections de médicaments et les paramètres mesurés dans la [base de données Inspections des médicaments et des produits de santé](#). Des données cliniques détaillées sont fournies dans le cadre de l'initiative de diffusion publique des renseignements cliniques, conformément aux [lignes directrices](#) de Santé Canada à ce sujet.

## Références

1. [Guide : Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etranagers-0080.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etranagers-0080.html>
2. [Thème Q7 de l'ICH : Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs](https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf)  
(en anglais) <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>
3. [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\) Sommaire](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html>
4. [Lignes directrices et avis sur les monographies de produit](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/monographies-produit.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/monographies-produit.html>
5. [Lignes directrices à l'intention de l'industrie – Examen des marques nominatives de médicament](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/ligne-directrice-intention-industrie-examen-marques-nominatives-medicament.html#a231)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/ligne-directrice-intention-industrie-examen-marques-nominatives-medicament.html#a231>
6. [Foire aux questions – Lignes directrices à l'intention de l'industrie : Examen des marques nominatives de médicament](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/foire-questions-ligne-directrice-intention-industrie-examen-marques-nominatives-medicament.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/foire-questions-ligne-directrice-intention-industrie-examen-marques-nominatives-medicament.html>
7. [Lignes directrices : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/etiquetage-medicaments-pharmaceutiques-destines-usage-humains.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/etiquetage-medicaments-pharmaceutiques-destines-usage-humains.html>
8. [Guide des bonnes pratiques d'étiquetage et d'emballage pour les médicaments sur ordonnance](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/profile-ligne-directrice-presentation-plans-gestion-risques-engagements-matiere-suivi-1/document-dorientation.html)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/profile-ligne-directrice-presentation-plans-gestion-risques-engagements-matiere-suivi-1/document-dorientation.html>
9. [Questions et réponses : Le règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments sur ordonnance](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/questions-reponses-reglement-etiquetage-langage-clair-2019/document.html#s2)  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/questions-reponses-reglement-etiquetage-langage-clair-2019/document.html#s2>