



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DES PROMOTEURS

Programme d'Autorisation de Mise en Circulation des Lots
de Drogues Visées à l'Annexe D (Produits Biologiques)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

| | |
|---------------------|------------|
| Date d'approbation | 2005/03/23 |
| Date mis en vigueur | 2005/06/01 |

Direction générale des produits de santé et des aliments

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

*Direction générale des produits
de santé et des aliments*

LE SITE WEB DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES / DIRECTION DES PRODUITS BIOLIGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus
de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des
thérapies génétiques**

à

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut
www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2005

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

*also available in English under the following Title: Guidance for Sponsors: Lot Release Program
for Schedule D (Biologic) Drugs*

N° de catalogue
ISBN

L'AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

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

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que 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 la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| 1.0 INTRODUCTION | 3 |
| 1.1 Objet | 3 |
| 1.2 Le programme d'autorisation de mise en circulation des lots | 3 |
| 1.3 Portée | 4 |
| 1.4 Abréviations, acronymes et définitions | 4 |
| 2.0 GROUPES D'ÉVALUATION | 6 |
| 2.1 Groupe 1 : Étape pré-autorisation | 6 |
| 2.2 Groupe 2 à 4: Étape après-autorisation | 6 |
| 3.0 FACTEURS PRIS EN COMPTE LORS DU CLASSEMENT D'UN PRODUIT DANS UN GROUPE D'ÉVALUATION | 7 |
| 3.1 Indication du produit | 7 |
| 3.2 Nature du produit | 8 |
| 3.3 Historique de production | 8 |
| 3.4 Historique d'inspection | 8 |
| 3.5 Historique de mise à l'épreuve | 8 |
| 3.6 Expérience après mise en marché | 9 |
| 4.0 MOUVEMENTS ENTRE LES GROUPES D'ÉVALUATION | 9 |
| 5.0 RENSEIGNEMENTS REQUIS DES PROMOTEURS ET EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES .. | 10 |
| 5.1 Rapport annuel sur un produit biologique | 11 |
| 6.0 EXCIPIENTS D'ORIGINE HUMAINE | 13 |
| 7.0 APPELS | 13 |
| 8.0 DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR | 13 |
| 9.0 INFORMATION ADDITIONNELLE | 14 |
| ANNEXE I : FORMULE À RETOURNER PAR TÉLÉCOPIEUR | 15 |
| ANNEXE IA: MATÉRIEL D'ESSAIS CLINIQUES | 15 |
| ANNEXE IB: PRODUITS DU GROUPE 4 CONTENANT DES EXCIPIENTS D'ORIGINE HUMAINE | 17 |
| ANNEXE IC: PRODUITS DU GROUPE 4 | 18 |
| ANNEXE II : ANALYSES CIBLÉES | 19 |
| ANNEXE III : ANALYSES PÉRIODIQUES | 20 |
| ANNEXE IV : RÉSUMÉ DES EXIGENCES APPLICABLES AUX GROUPES D'ÉVALUATION .. | 21 |

1.0 INTRODUCTION

1.1 Objet

Le présent document a pour but de décrire le Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) ainsi que l'étendue de l'évaluation et de la mise à l'épreuve des drogues biologiques qu'effectue la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) avant leur mise en circulation à des fins commerciales au Canada.

1.2 Le programme d'autorisation de mise en circulation des lots

Chaque lot d'une drogue visée à l'annexe D (produits biologiques) est assujéti au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots avant sa vente¹ au Canada. Le Programme d'autorisation de mise en circulation des lots fondé sur le risque couvre aussi bien les étapes préalables que subséquentes à la mise en marché. Les pouvoirs législatifs du Programme d'autorisation de mise en circulation des lots lui sont conférés par l'article C.04.015 du *Règlement sur les aliments et drogues*².

Les produits sont classés dans l'un ou l'autre de quatre groupes d'évaluation ayant chacun leur propre régime de surveillance réglementaire (mise à l'épreuve et (ou) examen des protocoles) selon le degré de risque des produits en question. L'approche par étapes progressives fondée sur le risque à l'analyse et la surveillance permet à la DPBTG de mettre l'accent sur l'analyse continue des produits exigeant une surveillance accrue, tels que les vaccins et les produits sanguins. Les critères qui servent à déterminer le groupe d'évaluation approprié comprennent, entre autres, la nature du produit, la population visée, l'historique de mise à l'épreuve des lots par la DPBTG et l'historique de production et d'essais du fabricant.

En général, le résultat des analyses et (ou) de l'examen des protocoles est communiqué au fabricant par le biais d'une lettre d'autorisation avant la mise en circulation du produit pour la vente au Canada. Dans certains cas, on a recours à un processus de renvoi par télécopieur. Une

¹ La « vente » comprend la mise en vente, l'exposition ou la possession pour la vente, de même que la distribution, que celle-ci soit faite ou non pour une contrepartie.

² C.04.015 À la demande écrite du Directeur, le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, l'analyste, le distributeur tel que défini à l'alinéa C.01A.003 b) et l'importateur d'une drogue doivent soumettre les protocoles des essais en même temps que les échantillons de tout lot de la drogue avant sa vente, et personne ne pourra vendre quelque lot de cette drogue si les protocoles ou les échantillons en question ne répondent pas aux exigences du présent Règlement.

C.01A.003 b) Le distributeur d'une drogue dont ce distributeur détient l'identification numérique.

formule à retourner par télécopieur (Annexe I) est alors soumise par le fabricant³, certifiant que toutes les spécifications ont été respectées, et on en accuse la réception par télécopieur dans les 48 heures.

1.3 Portée

- 1.3.1 Cette ligne directrice s'applique à toutes les drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) qui sont réglementées par la DPBTG.
- 1.3.2 Dans ce guide d'orientation, le terme « doit » indique une exigence, c'est-à-dire une prescription que l'utilisateur est tenu de respecter pour se conformer aux exigences réglementaires; « devrait » indique une recommandation ou ce qu'il est conseillé mais non obligatoire de faire; et « peut » indique une possibilité ou ce qui est permis à l'intérieur des limites de ce guide.

1.4 Abréviations, acronymes et définitions

1.4.1 Abréviations et acronymes

| | |
|-------|--|
| AC | Avis de conformité |
| BPF | Bonnes pratiques de fabrication |
| CA | Certificat d'analyse |
| CEPB | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| CEPRB | Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques |
| DAR | Division des affaires réglementaires |
| DCIP | Document certifié d'information sur les produits |
| DEC | Demande d'essai clinique |
| DIN | Drogue : identification numérique |
| DPBTG | Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques |
| EOH | Excipient d'origine humaine |
| ERM | Entente de reconnaissance mutuelle |
| PDN | Présentation de drogue nouvelle |
| RAPB | Rapport annuel sur un produit biologique |
| SPDN | Supplément à une présentation de drogue nouvelle |

³ « Fabricant » s'entend de la personne responsable au Canada de la vente de la drogue; il peut, entre autres, s'agir du détenteur d'une licence d'établissement, du manufacturier, du détenteur du DIN ou du distributeur d'une drogue dont il détient le DIN.

1.4.2 Définitions

Analyse d'uniformité

Essais en laboratoire effectués par la DPBTG au cours de la période d'évaluation d'une Présentation de drogue nouvelle (PDN) ou d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN). On analyse généralement des échantillons de trois à cinq lots fabriqués consécutivement.

Excipient d'origine humaine

Tout composant d'un produit pharmaceutique provenant d'une source humaine, autre que le ou les ingrédients thérapeutiques annoncés.

Lot annulé

Lot de fabrication pour lequel un dossier de lot est produit, à toute étape de la fabrication d'un produit intermédiaire en vrac ou d'un produit final, mais ne pouvant être mis en circulation en raison d'une défaillance du procédé de fabrication liée aux systèmes, à l'équipement ou aux méthodes en usage dans les installations visées.

Lot défectueux

Une substance pharmaceutique ou un lot de produit final ou lot de fabrication rejeté du fait de sa non-conformité aux spécifications de fabrication ou de relâchement.

Protocole des essais

Renseignements fournis par le fabricant tenu de démontrer que le lot est propre à être vendu au Canada. Il peut notamment s'agir de certificats d'analyse, d'attestations et de feuilles de travail dûment remplies.

Rapport annuel sur un produit biologique

Rapport requis chaque année pour toutes les drogues visées à l'annexe D (produits biologiques).

Reprise

Renvoi d'une drogue semi-finie, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou d'un produit fini appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à un procédé de fabrication différent dû à la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées. La reprise est une activité imprévue et n'est pas pré-autorisée dans le cadre de l'autorisation de mise en marché.

Retraitement

Renvoi d'une partie ou de la totalité d'un lot ou lot de fabrication d'une drogue semi-finie, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou

d'une drogue en vrac appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées. Les procédures de retraitement étant parfois nécessaires, elles sont validées et pré-autorisées dans le cadre de l'autorisation de mise en marché.

2.0 GROUPES D'ÉVALUATION

2.1 Groupe 1 : Étape pré-autorisation

Tous les produits visés par une Demande d'essai clinique (DEC), une Présentation de drogue nouvelle (PDN) et, dans certains cas, un Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) sont classés dans le groupe 1 durant la période d'évaluation. Le groupe 1 se subdivise en deux sous-groupes distincts.

2.1.1 Groupe 1A : Matériel d'essais cliniques

Ce groupe d'évaluation réunit le matériel d'essais cliniques lié aux DEC autorisées. Les promoteurs sont tenus de remplir et de déposer une formule à retourner par télécopieur (Annexe IA), puis d'attendre une réponse signée de la DPBTG avant de pouvoir utiliser le matériel d'essais cliniques. Dans le cas des vaccins prophylactiques, la DPBTG envoie une lettre officielle autorisant l'utilisation du lot de vaccins aux fins d'essais cliniques; le protocole des essais et, le plus souvent, des échantillons doivent être fournis à la DPBTG.

2.1.2 Groupe 1B : Analyse d'uniformité

Ce groupe d'évaluation réunit les échantillons attestant l'uniformité d'un produit visé par une PDN ou un SPDN. En général, des échantillons de 3 à 5 lots fabriqués consécutivement sont mis à l'épreuve par la DPBTG afin d'assurer l'uniformité du procédé de fabrication. Les lots de qualification peuvent être mis en circulation pour la vente au Canada après délivrance d'un AC; une lettre d'autorisation officielle doit être obtenue de la DPBTG.

2.2 Groupe 2 à 4: Étape après-autorisation

Les groupes d'évaluation 2 à 4 s'appliquent aux produits biologiques ayant un AC.

2.2.1 Groupe 2 : Analyse des échantillons et examen des protocoles

Les produits qui exigent une évaluation des plus approfondies après délivrance d'un AC sont classés dans ce groupe d'évaluation. Les produits en question font l'objet d'analyses ciblées (Annexe II). Une lettre d'autorisation officielle approuvant la vente du lot au Canada doit être obtenue de la DPBTG avant la mise en marché de chaque lot. Le délai prévu avant que ne soit autorisée la mise en circulation des produits de ce groupe est de 6 semaines après réception de tous les renseignements et échantillons requis. Pour certains produits, dont ceux qui nécessitent de longs essais biologiques, le délai peut toutefois être

plus long. Une mise en circulation accélérée peut être autorisée dans certains cas exceptionnels et moyennant une justification valable (telle qu'une pénurie du produit au Canada).

2.2.2 Groupe 3 : Examen des protocoles et analyses périodiques

Les produits qui exigent une évaluation moyennement approfondie après délivrance d'un AC sont classés dans ce groupe d'évaluation. Une lettre d'autorisation officielle approuvant la vente du lot au Canada doit être obtenue de la DPBTG avant la mise en marché de chaque lot. En ce qui concerne les produits de ce groupe, la DPBTG examine les protocoles d'essai, mais ne requiert pas systématiquement des échantillons du fabricant aux fins d'analyses ciblées. À la discrétion de la DPBTG, des échantillons peuvent cependant être demandés à des fins d'analyse périodique (Annexe III). Le délai prévu avant que ne soit autorisée la mise en marché des produits de ce groupe est de 2 semaines après réception de tous les renseignements requis.

2.2.3 Groupe 4 : Avis de mise en marché et analyses périodiques

Les produits de ce groupe d'évaluation ne nécessitent, de la part de la DPBTG, ni analyse d'échantillons ni examen des protocoles. Lorsque qu'une drogue visée à l'annexe D (produits biologiques) a été classée dans le groupe 4, le fabricant est simplement tenu d'aviser la DPBTG de la date de mise en vente d'un lot de cette drogue au Canada par le biais d'une formule à retourner par télécopieur (Annexe I). Une lettre d'autorisation n'a pas à être obtenue avant la mise en vente du produit. À la discrétion de la DPBTG, les produits du groupe d'évaluation 4 peuvent également être soumis à des analyses périodiques (Annexe III).

3.0 FACTEURS PRIS EN COMPTE LORS DU CLASSEMENT D'UN PRODUIT DANS UN GROUPE D'ÉVALUATION

Les facteurs pris en compte lors du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation sont décrits aux sections 3.1 à 3.6.

3.1 Indication du produit

Le degré de surveillance que requiert une drogue visée à l'annexe D (produits biologiques) lors de la mise en circulation d'un lot est lié à son indication et à l'évaluation des risques et des bénéfices qu'elle présente. On considère notamment :

- l'âge de la population visée (p.ex. les enfants en bas âge, les gens âgés)
- l'état de la maladie traitée (p.ex. maladie constituant un danger de mort, aiguë, chronique)
- la durée du traitement (p.ex. à court ou à long terme)

- l'état de santé (p.ex. incurable, en bonne santé)
- l'objectif (p.ex. soit le traitement par rapport à la prévention, le remplacement ou le diagnostic)
- la taille de la population (usage limité ou répandu)

3.2 Nature du produit

Toutes les drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) sont évaluées quant à leur nature, un facteur pris en compte lors de leur classement dans un groupe d'évaluation. Les considérations liées à l'évaluation de la nature du produit comprennent :

- la source et le niveau de contrôle des matières premières
- la complexité, la robustesse et le niveau de contrôle du procédé de fabrication
- la complexité chimique de la substance médicamenteuse
- la complexité chimique du produit pharmaceutique
- la fiabilité et la complexité des méthodes utilisées pour évaluer l'identité, la pureté et la force de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique

3.3 Historique de production

L'uniformité de la fabrication et la capacité de produire avec constance une drogue sans reprise sont considérées lors du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

3.3.1 Lots défectueux et lots annulés

Les données relatives à l'incidence des lots défectueux et à la gravité de la cause d'annulation d'un lot en cours de production contribuent au classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

3.3.2 Lots retraités

Les changements relatifs à l'incidence et à l'étendue du retraitement sont indicatifs du degré de contrôle dont le procédé de fabrication fait l'objet et ajoutent aux données prises en compte lors du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

3.4 Historique d'inspection

Les questions de qualité et d'innocuité soulevées lors d'évaluations sur place et d'autres inspections contribuent au classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

3.5 Historique de mise à l'épreuve

Les résultats d'essais fournis par le fabricant ou en son nom de même que les résultats d'analyse obtenus par la DPBTG sont également pris en considération lors du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation. Des données complémentaires peuvent être tirées de l'examen des protocoles d'essai dans le cadre des inspections et de l'échange de rapports d'inspection en vertu d'ententes de reconnaissance mutuelle (ERM), de même que d'autres sources. En plus des

résultats d'essais comme tels, le taux de contre-essais dus aux essais insatisfaisants et aux essais invalides est aussi considéré.

3.6 Expérience après mise en marché

Les renseignements issus de rapports sur les effets indésirables du produit, liés aux plaintes concernant le produit, aux rappels du produit et au retrait du produit contribuent tous au profil d'innocuité acceptable après mise en marché du produit pharmaceutique. Ces renseignements sont aussi pris en compte lors du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

4.0 MOUVEMENTS ENTRE LES GROUPES D'ÉVALUATION

Le classement initial d'un produit dans un groupe d'évaluation après approbation est laissé à la discrétion de la DPBTG, qui s'appuie alors sur les considérations décrites à la section 3. Habituellement, hormis les vaccins qui peuvent indéfiniment rester dans le groupe d'évaluation 2, les produits classés dans le groupe 2 y restent pour une période de un an ou jusqu'à ce que cinq lots aient été analysés et mis en circulation, selon la durée la plus longue. Suivant soit la période de un an ou le temps nécessaire à l'analyse satisfaisante de cinq lots, le produit peut être reclassé dans le groupe d'évaluation 3 ou 4 pourvu qu'on ait obtenu des résultats d'essais consistants et fiables pendant qu'il se trouvait dans le groupe 2 et que le procédé de fabrication n'ait subi aucun changement susceptible d'avoir un impact sur la qualité de la drogue.

Les produits fabriqués à partir de matières premières bien contrôlées, par le biais de procédés fiables et consistants, et pouvant aisément être évalués quant à leur identité, à leur pureté et à leur activité thérapeutique grâce à des protocoles d'essais fiables peuvent être classés dans le groupe d'évaluation 4 au moment de l'approbation.

Les mouvements entre les groupes d'évaluation peuvent s'effectuer dans les deux sens. Par exemple, si l'on relève des problèmes de qualité dans le cadre d'analyses périodiques alors qu'un produit se trouve dans le groupe d'évaluation 3 ou 4, il se peut que ce produit soit reclassé dans le groupe 2 ou 3 jusqu'à ce qu'on dispose de données suffisamment probantes pour justifier un nouveau classement. Les renseignements obtenus lors des inspections de routine ou en provenance d'autres sources peuvent aussi affecter le classement d'un produit dans un groupe d'évaluation.

Le reclassement d'un produit dans un autre groupe d'évaluation peut s'effectuer de deux façons différentes :

- 1) Après examen du rapport annuel sur un produit biologique, on avise le fabricant lorsque son produit est reclassé dans un groupe différent. Après réception d'un tel avis, le fabricant dispose de 60 jours pour faire un appel à propos de la décision; un délai plus

long peut toutefois être accordé au cas par cas à la demande du fabricant (voir section 7.0).

- 2) Un fabricant peut présenter par écrit une demande de reclassement de son produit dans un autre groupe en fournissant au directeur du CEPB ou CEPRB les renseignements décrits à la section 5.1 pour qu'on puisse évaluer sa requête.

5.0 RENSEIGNEMENTS REQUIS DES RÉPONDANTS ET EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

En vertu de l'article C.04.015¹ du *Règlement sur les aliments et drogues*, un fabricant doit fournir les renseignements à l'appui de la mise en circulation d'un lot. L'annexe IV présente un résumé des exigences relatives aux renseignements requis pour les différents groupes d'évaluation.

Les fabricants de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) et classées dans les groupes d'évaluation 2, 3 et 4 doivent, en vertu des articles C.01.014.5⁴, C08.007⁵ et (ou) C.08.008 du *Règlement sur les aliments et drogues*, fournir annuellement certains renseignements à Santé Canada (DPBTG). En ce qui a trait au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots, un rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB) visés est requis (voir section 5.1). Les

⁴ Le fabricant d'une drogue doit fournir au Directeur, avant le premier octobre de chaque année et selon la forme autorisée par le Directeur, une déclaration signée par lui-même ou en son nom par une personne autorisée, attestant que tous les renseignements qu'il a présentés jusqu'alors au sujet de la drogue sont toujours exacts.

⁵ Lorsqu'un fabricant a reçu un avis de conformité à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle ou d'un supplément à l'une de ces présentations, il doit établir et tenir, de façon à en permettre la vérification, des registres concernant ce qui suit :

- a) les expériences animales et les épreuves cliniques, les études, recherches et tests, effectués par le fabricant ou qui lui sont rapportés par toute autre personne, au sujet de cette drogue nouvelle;
- b) les rapports publiés dans la documentation scientifique, ou la bibliographie scientifique dont il dispose, au sujet de cette drogue nouvelle;
- c) les expériences, recherches, études et tests, au sujet des propriétés physiques ou chimiques, ou de toute autre propriété de cette drogue nouvelle;
- d) toute substitution d'une autre substance pour cette drogue nouvelle, et tout mélange d'une autre substance avec cette drogue nouvelle;
- e) toute erreur dans l'étiquetage de cette drogue nouvelle, ou dans l'usage des étiquettes destinées à cette drogue nouvelle;
- f) toute modification ou détérioration importante de nature physique ou chimique, tout changement au point de vue bactériologique, et toute autre modification ou détérioration, dans n'importe quel lot de cette drogue nouvelle;
- g) toute occasion où un ou plusieurs lots distribués de cette drogue nouvelle n'étaient pas conformes aux spécifications établies dans la présentation ou le supplément;
- h) tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

données du RAPB peuvent servir à vérifier l'uniformité du procédé de fabrication, à évaluer de façon continue l'innocuité et la qualité du produit, de même qu'à dégager d'éventuelles tendances. Ces données peuvent aussi être prises en compte quant au reclassement du produit dans un groupe d'évaluation différent.

5.1 Rapport annuel sur un produit biologique

5.1.1 Les renseignements qui suivent devraient figurer dans le RAPB:

5.1.1.1 Renseignements sur la production des lots de substances médicamenteuses et de produits pharmaceutiques :

- le nombre de lots fabriqués pour le marché canadien ou vendus sur le marché canadien
- le nombre de lots fabriqués ou vendus à l'échelle internationale, dans des laboratoires autorisés à fabriquer des lots destinés pour le Canada
- le nombre de lots retraités dans des laboratoires autorisés à fabriquer des lots destinés pour le Canada
- une revue de tous les lots destinés à l'utilisation au niveau Canadien et international qui se sont avérés non conformes aux spécifications établies ou qui ont dû être annulés en raison de défaillances du procédé de fabrication, y compris ceux qui ont été jugés défectueux à la suite d'études, d'enquêtes ou d'essais effectués par le fabricant ou transmis à celui-ci par toute autre personne
- une revue de tous les changements apportés au procédé de fabrication ou aux méthodes d'analyse
- une revue concise et approfondie des cas de déviations ou de non-conformité critiques, des enquêtes auxquelles ils ont donné lieu et des mesures correctrices
- une liste de toutes les modifications concernant les fournisseurs de matières premières et de tout changement concernant les exigences sur les matières premières qui ne figurent pas dans une pharmacopée

5.1.1.2 Renseignements sur la mise à l'épreuve des lots de substance médicamenteuses et de produits pharmaceutiques :

- fréquence des nouveaux essais pour non-conformité à une spécification, ce qui inclut des précisions sur la raison des nouveaux essais
- fréquence des essais non valides au niveau de la stabilité et la description des méthodes d'essai

5.1.1.3 Renseignements sur les résultats de la mise à l'épreuve des lots de substances médicamenteuses et des produits pharmaceutiques :

- revue des mesures de contrôles critiques lors des procédés de fabrication et des résultats sur le produit fini
- analyse des tendances en matière de stabilité et description des méthodes d'analyse
- revue des résultats du ou des programmes de stabilité soutenue

5.1.1.4 Renseignements sur les installations :

- revue des mesures réglementaire prises par les autorités compétentes qui affectent le statut des bonnes pratiques de fabrication (BPF)

5.1.1.5 Analyse des déclarations d'effets indésirables des médicaments (canadiennes et étrangères) reçuent par le fabricant attribuables à la qualité du produit.

5.1.1.6 Tous les rappels, inclusion faite de la raison de chaque rappel et un résumé de toute mesure corrective appliquée.

5.1.1.7 Si des changements qui affectent le Document certifié d'information sur le produit (DCIP) ont été faits, un DCIP à jour (annoté et non annoté, sur papier et sous forme électronique) doit être fourni avec le RAPB.

5.1.2 Présentation du rapport annuel sur un produit biologique

Un rapport rédigé pour une autre autorité réglementaire compétente qui contient les renseignements énoncés aux sections 5.1.1.1 à 5.1.1.7 peut être mis à jour au moyen de données canadiennes et présenté comme rapport annuel sur un produit biologique.

Le RAPB devrait être présenté sous forme d'addenda au rapport annuel de déclaration de drogue avant le mois d'octobre de chaque année.

En guise d'alternative, on peut fixer une date pour la première présentation du RAPB avec la DPBTG, mais les rapports ultérieurs seront présentés à la Division des affaires réglementaires (DAR) tous les 12 mois après cette date.

6.0 EXCIPIENTS D'ORIGINE HUMAINE

Dans le cas des drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) qui contiennent des excipients d'origine humaine (EOH), le promoteur doit faire en sorte qu'on puisse établir un lien entre le produit pharmaceutique et le ou les numéros de lot de l'EOH utilisé dans le lot de produits pharmaceutiques⁶.

Le numéro de lot, le nom du fabricant de l'EOH et toutes autres informations pertinentes au sujet de l'EOH doivent être précisés dans la documentation relative au lot à mettre en circulation pour les produits des groupes d'évaluation 2 et 3 ou sur une formule à retourner par télécopieur au moment de la mise en vente au Canada des produits du groupe d'évaluation 4.

Les demandes relatives aux produits du groupe d'évaluation 1A qui contiennent des EOH doivent être accompagnées d'une DEC à retourner par télécopieur.

Tous les EOH utilisés comme excipients doivent satisfaire aux exigences réglementaires relatives à l'approbation des EOH, telles que formulées par la DPBTG. Tout changement apporté à la fabrication des EOH devrait être dûment communiqué à la DPBTG.

7.0 APPELS

À la suite du classement d'un produit dans un groupe d'évaluation donné, le fabricant peut faire un appel à propos de cette décision par écrit auprès du directeur du CEPB ou CEPRB. La DPBTG se donnera 60 jours civils pour évaluer les renseignements fournis et pour répondre par écrit à la demande du fabricant. Toute demande de reclassement dans un autre groupe d'évaluation devrait également être envoyée au directeur du CEPB ou CEPRB.

8.0 DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR

Cette ligne directrice entrera en vigueur le 1^{er} juin 2005.

Dès le 1^{er} juin 2006, les exigences pour les promoteurs de soumettre des RAPBs et d'aviser la DPBTG via le renvoi par télécopieur, pour tous les produits de groupe 4, entre en vigueur. Entre-

⁶ L'interprétation 11 des règlements C.02.011 et C.02.012, telle qu'énoncée dans l'*Annexe sur les BPF des drogues visées à l'annexe D, Partie 1*, stipule que les « Les registres des lots de fabrication doivent indiquer le nom de tous les matériaux biologiques de départ et les produits intermédiaires utilisés, ainsi que les résultats de toutes les analyses pertinentes ».

temps, le processus de renvoi par télécopieur pour les produits du groupe 4 continue à s'appliquer uniquement pour ceux qui contiennent un EOH.

9.0 INFORMATION ADDITIONNELLE

Toute question ou demande de renseignements relative à cette ligne directrice peut être adressée à :

Division des affaires réglementaires
Centre des politiques et des affaires réglementaires
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Téléphone : (613) 957-1722
Télécopieur : (613) 941-1708
Courriel: BGTD_RAD_Enquiries@hc-sc.gc.ca

ANNEXE IA

FORMULE DE DEC À RETOURNER PAR TÉLÉCOPIEUR
MATÉRIEL D'ESSAIS CLINIQUES
FAIRE PARVENIR LA FORMULE DÛMENT REMPLIE À LA DIVISION DES AFFAIRES
RÉGLEMENTAIRES
N° de télécopieur : (613) 941-1708

| | |
|---------------------|-------------------|
| Date de réception : | Numéro de suivi : |
|---------------------|-------------------|

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS (Le fabricant doit remplir cette section pour chaque lot de drogue)

Numéro de contrôle de la Demande d'essai clinique (DEC) :

Nom propre :

Nom commercial :

Fabricant :

Répondant :

N° de protocole(s) :

Date d'autorisation de la DEC :

RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT PHARMACEUTIQUE

N° du lot :

Force ou présentation :

Date de fabrication :

Date actuelle de péremption ou d'essai :

N° du ou des lots de fabrication de la substance pharmaceutique :

Date actuelle de péremption ou d'essai :

Nom de l'excipient d'origine humaine et concentration :

Nom du fabricant de l'excipient d'origine humaine :

Source plasmatique de l'excipient d'origine humaine :

a) Pays d'origine: _____ b) Récupéré: c) Par aphérèse:

N° du ou des lots de l'excipient d'origine humaine :

La présente certifie que tous les essais préalables à l'autorisation de la substance pharmaceutique et des lots de produits pharmaceutiques susmentionnés ont été effectués de la façon décrite dans la soumission ci-dessus; que la source et l'essai de tout excipient d'origine humaine utilisé sont conformes à la soumission approuvée, et que (ne cochez qu'une case) :

- tous les résultats d'essais sont conformes aux exigences approuvées;
- toutes les exigences au chapitre des essais n'ont pas été remplies. Dans ce cas, le protocole d'essai, les explications et les justifications pertinentes sont joints en annexe.

Chef responsable ou représentant : _____ **Téléphone :** _____

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Faire parvenir par télécopieur à : | Numéro de télécopieur : |
| Signature : | Date de renvoi par télécopieur : |

S'il manque des pages ou si le document n'est pas clair, veuillez composer le (613) 957-1722.

Rév. 1 Date de révision : Le 18 mars 2005

Date d'entrée en vigueur : Le 1^{er} juin 2005

ANNEXE IB

FORMULE À RETOURNER PAR TÉLÉCOPIEUR
PRODUITS DU GROUPE 4 CONTENANT DES EXCIPIENTS D'ORIGINE HUMAINE
FAIRE PARVENIR LA FORMULE DÛMENT REMPLIE À LA DIVISION DES AFFAIRES
RÉGLEMENTAIRES

N° de télécopieur : (613) 941-1708

| | |
|---------------------|-------------------|
| Date de réception : | Numéro de suivi : |
|---------------------|-------------------|

PRODUIT PHARMACEUTIQUE (Le fabricant doit remplir cette section pour chaque lot de drogue)

Nom du produit et concentration :

Nom commercial (s'il y a lieu) :

Identification numérique de drogue (DIN) :

Fabricant :

N° du lot :

Date de fabrication/Date de péremption :

EXCIPIENT(S) D'ORIGINE HUMAINE UTILISÉ(S)

Nom de produit et concentration :

Nom commercial (s'il y a lieu) :

Fabricant :

DIN (s'il y a lieu) :

Source plasmatique : a) Pays d'origine: _____ b) Récupéré: c) Par aphérèse:

N° du lot :

Date de fabrication/Date de péremption :

La présente certifie que la source et la mise à l'épreuve de l'excipient d'origine humaine indiqué ci-dessus et utilisé dans la fabrication du lot de produit pharmaceutique susmentionné sont conformes à la soumission approuvée du produit pharmaceutique en question et/ou aux ententes subséquentes conclues avec le Centre d'évaluation des produits biologiques (CEPB) ou le Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques (CEPRB).

Chef responsable ou représentant : _____ **Téléphone :** _____

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Faire parvenir par télécopieur à : | Numéro de télécopieur : |
| Signature : | Date de renvoi par télécopieur : |

S'il manque des pages ou si le document n'est pas clair, veuillez composer le (613) 957-1722.

Rév. 1 Date de révision : Le 18 mars 2005

Date d'entrée en vigueur : Le 1^{er} juin 2005

ANNEXE IC

FORMULE À RETOURNER PAR TÉLÉCOPIEUR

PRODUITS DU GROUPE 4

FAIRE PARVENIR LA FORMULE DÛMENT REMPLIE À LA DIVISION DES AFFAIRES
RÉGLEMENTAIRES

N° de télécopieur : (613) 941-1708

| | |
|---------------------|-------------------|
| Date de réception : | Numéro de suivi : |
|---------------------|-------------------|

PRODUIT PHARMACEUTIQUE (Le fabricant doit remplir cette section pour chaque lot de drogue)

Nom du produit et concentration :

Nom commercial (s'il y a lieu) :

Identification numérique de drogue (DIN) :

Fabricant :

N° du lot :

Date de fabrication/Date de péremption :

EXCIPIENT(S) D'ORIGINE HUMAINE UTILISÉ(S) Cocher la case appropriée : OUI NON

Nom du produit et concentration :

Nom commercial (s'il y a lieu) :

Fabricant :

DIN (s'il y a lieu) :

Source plasmatique : a) Pays d'origine: _____ b) Récupéré: c) Par aphérèse:

N° du lot :

Date de fabrication/Date de péremption :

La présente certifie que la source et la mise à l'épreuve de l'excipient d'origine humaine indiqué ci-dessus et utilisé dans la fabrication du lot de produit pharmaceutique susmentionné sont conformes à la soumission approuvée du produit pharmaceutique en question et/ou aux ententes subséquentes conclues avec le Centre d'évaluation des produits biologiques (CEPB) ou le Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques (CEPRB).

Chef responsable ou représentant : _____ **Téléphone :** _____

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Faire parvenir par télécopieur à : | Numéro de télécopieur : |
| Signature : | Date de renvoi par télécopieur : |

S'il manque des pages ou si le document n'est pas clair, veuillez composer le (613) 957-1722.

Rév.1 Date de révision : Le 18 mars 2005

Date d'entrée en vigueur : Le 1^{er} juin 2006

ANNEXE II: ANALYSES CIBLÉES

Les analyses ciblées portent sur une ou plusieurs épreuves applicables à tous les lots d'un produit biologique donné. Elles peuvent comprendre un sous-ensemble d'essais allant de une (1) à toutes les épreuves proposées par le fabricant dans la présentation d'une DEC, d'une PDN ou d'un SPDN. Les analyses de routine relatives à la mise en circulation des lots peuvent se limiter aux épreuves critiques où toute incapacité à remplir les exigences approuvées risque d'avoir une incidence sur la qualité ou l'innocuité du produit. Les certificats d'analyse sont aussi examinés. Le délai prévu avant que ne soit autorisée la mise en circulation des produits de ce groupe est de 6 semaines après réception de tous les renseignements et échantillons requis. Dans le cas des produits qui nécessitent de longs essais biologiques, l'analyse peut prendre plus de temps.

La formule d'analyses ciblées élaborée pour les produits du groupe 2 repose sur :

- a) l'évaluation des risques pour chaque essai en fonction (i) de la possibilité d'un résultat d'essai insatisfaisant et (ii) des risques associés à l'innocuité provoqués par un résultat d'essai insatisfaisant;
- b) l'expérience de la DPBTG en matière d'analyses et relativement aux résultats obtenus lors de la mise à l'épreuve de matériel d'essais cliniques et de lots de fidélité;
- c) les renseignements fournis par le fabricant quant aux lots défectueux;
- d) d'autres renseignements pertinents, dont ceux provenant de rapports d'autres organismes réglementaire, de rapports sur les rappels de lots du produit et de rapports sur les effets indésirables du médicament.

Dans le cas des produits qui nécessitent des essais prolongés avant qu'on autorise leur mise en circulation (p. ex. essais sur des animaux), des analyses simultanées par la DPBTG et le fabricant peuvent être envisagées. Dans ce cas, toute défaillance d'un essai devra promptement être communiquée à la DPBTG.

ANNEXE III: ANALYSES PÉRIODIQUES

Les produits des groupes d'évaluation 3 et 4 sont sujets à des analyses périodiques. Des échantillons de lots peuvent être exigés par la DPBTG aux fins d'analyses périodiques pour s'assurer que le produit est conforme aux exigences établies. Les échantillons de lots sont sélectionnés selon l'historique de production, l'historique d'inspection, l'historique des essais et d'autres facteurs connexes.

Si des échantillons de lots ont été demandés par la DPBTG aux fins d'analyses périodiques, le délai prévu avant que ne soit autorisée la mise en circulation est de 6 semaines après réception de tous les renseignements et échantillons requis.

ANNEXE IV :

RÉSUMÉ DES EXIGENCES APPLICABLES AUX GROUPES D'ÉVALUATION

| Description du groupe d'évaluation | Groupe 1A Avant autorisation Essais cliniques | Groupe 1B Avant autorisation Produits visés par une PDN ou un SPDN | Groupe 2 Après autorisation Produits exigeant une évaluation des plus approfondies | Groupe 3 Après autorisation Produits exigeant une évaluation moyennement approfondie | Groupe 4 Après autorisation Produits exigeant une évaluation peu approfondie |
|---|--|--|---|--|---|
| Exigences relatives aux échantillons | <i>Vaccins prophylactiques :</i> échantillons requis aux fins d'analyse par la DPBTG <i>Autres produits biologiques :</i> aucun échantillon requis | Des échantillons provenant de 3 à 5 lots fabriqués consécutivement doivent être fournis à la DPBTG aux fins d'analyse d'uniformité. | Analyses ciblées (obligation de fournir des échantillons de tous les lots aux fins d'analyse par la DPBTG) Voir Annexe II. | Les produits de ce groupe sont sujets à des analyses périodiques. Voir Annexe III. | Les produits de ce groupe sont sujets à des analyses périodiques. Voir Annexe III. Le fabricant doit chaque année informer la DPBTG des lots vendus au Canada. |
| Exigences documentaires | <i>Vaccins prophylactiques :</i> présentation des protocoles d'essai et (ou) des CA aux fins d'examen par la DPBTG <i>Autres produits biologiques :</i> les promoteurs sont tenus de remplir et de déposer une formule à retourner par télécopieur; ce dernier doit comprendre une justification si les spécifications d'essai n'ont pas été respectées | Présentation des protocoles d'essai et (ou) des CA aux fins d'examen par la DPBTG. | Présentation des protocoles d'essai et (ou) des CA aux fins d'examen par la DPBTG. | Présentation des protocoles d'essai et (ou) des CA aux fins d'examen par la DPBTG. | Présentation d'une formule à retourner par télécopieur précisant le numéro de lot du produit au moment de sa vente au Canada, ainsi que des renseignements sur les EOH si le produit en contient. |
| Mécanisme d'autorisation | <i>Vaccins prophylactiques :</i> une autorisation écrite sous forme de lettre d'autorisation est requise <i>Autres produits biologiques :</i> formule à retourner par télécopieur sera envoyé au promoteur par télécopieur | Sur demande, les lots dont on a prélevé des échantillons d'uniformité peuvent être mis en vente au Canada après délivrance d'un AC. Une autorisation écrite sous forme de lettre d'autorisation est requise pour tous les lots. | Une autorisation écrite sous forme de lettre d'autorisation est requise pour tous les lots. | Une autorisation écrite sous forme de lettre d'autorisation est requise pour tous les lots. | Sans objet |

| | | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|--|--|--|
| Délai prévu | Sans objet | Sans objet | <p>6 semaines après la réception de tous les renseignements et échantillons requis.</p> <p>Une mise en circulation accélérée peut être autorisée dans certains cas exceptionnels et moyennant une justification valable (telle qu'une pénurie du produit).</p> | <p>2 semaines après la réception de tous les renseignements requis.</p> <p>Si des échantillons sont requis aux fins d'analyse périodique par la DPBTG, le délai prévu est de 6 semaines.</p> | <p>Si des échantillons sont requis aux fins d'analyse périodique par la DPBTG, le délai prévu est de 6 semaines.</p> |
| Obligations de rendre compte | Sans objet | Sans objet | Rapport annuel sur le produit biologique | Rapport annuel sur le produit biologique | Rapport annuel sur le produit biologique |

Membres du groupe de travail sur la mise en circulation des lots de la DPBTG

Ligne directrice à l'intention des répondants :
Programme d'autorisation de mise en circulation des lots
de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)

| <u>Nom</u> | <u>Centre</u> |
|-------------------|--|
| Jacqueline Fildes | Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques |
| Sylvia Frenette | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| Basanti Ghosh | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| Nancy Green | Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques |
| Stephanie Hardy | Centre des politiques et des affaires réglementaires |
| Brenda Moffitt | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| Kwasi Nyarko | Centre des politiques et des affaires réglementaires |
| Harold Rode | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| Lori Schauland | Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques |
| Willem Stevens | Centre d'évaluation des produits biologiques |
| Vincent Tong | Centre des politiques et des affaires réglementaires |
| Julie Wallace | Centre des politiques et des affaires réglementaires |
| KwokHim Yeung | Centre d'évaluation des produits biologiques |

Membres du groupe de travail ayant contribué à la rédaction de la première ébauche de la ligne directrice sur la mise en circulation des lots :

Tara Bower, Jacquie Fildes, Sylvia Frenette, Brenda Moffitt, Sharon Mullin, Jean Peart, Mary Podnar (responsable) et Walter Yarosh.