

AVIS

Publication de la ligne directrice: *Cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits allergènes d'origine biologique non autorisés qui sont utilisés pour le diagnostic ou le traitement des affections allergiques*

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la publication de la ligne directrice *Cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits allergènes d'origine biologique non autorisés qui sont utilisés pour le diagnostic ou le traitement des affections allergiques*. Ce document vise à faire en sorte que les promoteurs disposent de l'information nécessaire pour se conformer aux exigences réglementaires applicables à l'autorisation et à la gestion des produits allergènes d'origine biologique du début à la fin de leur cycle de vie au Canada.

Cette ligne directrice est disponible en français et en anglais sur le site Web de Santé Canada à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/allergenic_allergenes_2012-fra.php

Les questions et commentaires relatifs à la ligne directrice peuvent être envoyés à l'adresse suivante :

Bureau de la politique et de la collaboration internationale
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé
Santé Canada
200, promenade Tunney's Pasture, Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Indice de l'adresse : 0702B

Télécopieur : 613-952-5364
Courriel : DPBTG.BPCI@hc-sc.gc.ca

LIGNE DIRECTRICE : Cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits allergènes d'origine biologique non autorisés qui sont utilisés pour le diagnostic ou le traitement des affections allergiques

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé

Date	2012/11/13
------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: center;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 santé et des aliments; • 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. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
---	--

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2012

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada – Publications
Immeuble Brooke Claxton, I.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 Document: Regulatory framework for Unauthorized New allergenic products of biological origin used for the diagnosis or treatment of allergic diseases.

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 lois et règlements en vigueur. Elles renseignent également les membres du personnel sur la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 présente ligne directrice 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.

Le présent 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. INTRODUCTION	2
1.1 Objectifs	2
1.2 Portée et application.....	2
1.3 Énoncés de politique	3
1.4 Contexte	3
2. CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE	4
2.1 Questions réglementaires	4
2.1.1 Vue d'ensemble des aspects législatifs et réglementaires	4
2.1.2 Rencontres préalables à la présentation.....	4
2.1.3 Format de la présentation	5
2.1.4 Numéro d'identification de médicament (DIN) pour les produits allergéniques	5
2.1.5 Licence d'établissement et Bonnes pratiques de fabrication.....	5
2.2 Demandes d'essai clinique (DEC).....	6
2.3 Exigences en matière de renseignements et de présentation	7
2.3.1 Données sur la qualité.....	8
2.3.1.1 Étalonnage.....	8
2.3.1.2 Substance médicamenteuse.....	9
2.3.1.3 Produit pharmaceutique	13
2.3.1.4 Étapes applicables à la substance médicamenteuse et au produit pharmaceutique	16
2.3.2 Données cliniques.....	17
2.3.3 Adjuvants.....	22
2.3.4 Étiquetage du produit.....	22
2.3.5 Plans de gestion des risques	22
2.4 Activités post-commercialisation.....	23
2.4.1 Mise en circulation des lots et rapports annuels sur les produits biologiques.	23
2.4.2 Changements post-commercialisation.....	23
2.4.3 Surveillance et déclaration des effets indésirables après la mise en marché...	24
2.4.4 Rapports de synthèse	24
2.4.5 Communication des risques	25
3. DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR	25
4. COORDONNÉES.....	25
Annexe A : Liste des lignes directrices pertinentes	27
Annexe B : Abréviations et acronymes	30

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs

Le cadre réglementaire applicable aux produits allergéniques d'origine biologique utilisés pour le diagnostic ou le traitement des affections allergiques a pour but d'optimiser la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces produits chez l'humain au Canada. La présente ligne directrice vise à faire en sorte que les promoteurs disposent de l'information nécessaire pour se conformer aux exigences réglementaires applicables à l'autorisation et à la gestion des produits allergènes du début à la fin de leur cycle de vie au Canada.

1.2 Portée et application

La présente ligne directrice s'applique aux promoteurs de tout produit allergène constitué de matériel biologique et utilisé pour le traitement ou le diagnostic d'affections allergiques ou immunitaires chez l'humain. Dans le présent document, ces produits sont appelés « produits allergéniques ».

Tous les nouveaux produits non autorisés et toutes les demandes d'essai clinique (DEC) concernant des produits allergéniques doivent être conformes à la ligne directrice.

Ce document ne s'applique pas aux produits allergènes synthétiques et recombinants. Les promoteurs de tels produits devraient se reporter aux directives de la CIH et aux lignes directrices applicables aux drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) répertoriées sur le site Web de Santé Canada. La ligne directrice décrit le cadre réglementaire applicable aux nouveaux produits allergéniques, y compris les exigences en matière de présentation et les activités réglementaires applicables tout au long du cycle de vie de ces produits; elle devrait être lue en parallèle avec la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, les lignes directrices de Santé Canada applicables aux drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) et les directives pertinentes de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH). On trouvera à l'annexe A une liste des documents de référence.

Le présent document ne s'applique pas aux produits mentionnés à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* lorsqu'ils sont préparés conformément aux pratiques de la pharmacie homéopathique¹ et sont assujettis au *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Le présent document ne s'applique pas aux produits allergènes soumis pour approbation en utilisant le processus de demande de DIN.

La préparation des ordonnances par les praticiens de la santé, les laboratoires effectuant des dilutions et d'autres établissements est considérée comme de la préparation en pharmacie et relève de la réglementation provinciale; il n'en sera donc pas question dans la présente ligne directrice. La *Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits*

¹ Direction des produits de santé naturels. Preuves relatives aux médicaments homéopathiques. Mai 2007.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/ehmg-nprh-eng.php>

pharmaceutiques au Canada (POL-0051) de Santé Canada est le cadre permettant de distinguer les activités de préparation et de fabrication des produits pharmaceutiques au Canada.

Dans la présente ligne directrice, « doit » indique une obligation, c'est-à-dire une prescription que l'utilisateur est tenu de suivre pour satisfaire aux exigences réglementaires, « devrait » indique une recommandation, c'est-à-dire ce qu'il est conseillé, mais non obligatoire de faire, et « peut » indique un choix ou ce qui est permis dans les limites du présent document.

1.3 Énoncés de politique

Les énoncés suivants exposent les concepts et les principes fondamentaux du cadre réglementaire applicable aux produits allergéniques au Canada :

- 1.3.1 Les produits allergéniques d'origine biologique utilisés pour le diagnostic ou le traitement des affections allergiques sont considérés comme des drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)². La prise de décisions réglementaires concernant les produits allergéniques, comme pour toutes les drogues visées à l'annexe D (produits biologiques), doit reposer sur des fondements scientifiques et sur les principes réglementaires énoncés dans la *Loi sur les aliments et drogues* et dans la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 1.3.2 Avant de pouvoir être vendu au Canada, chaque produit allergénique dont la vente au Canada est autorisée en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* doit se voir attribuer une identification numérique de drogue (DIN) unique, aux termes de l'article C.01.014 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 1.3.3 Tout produit allergénique dont la vente est autorisée au Canada devrait être étalonné. S'il n'existe pas d'étalon internationalement acceptable, le fabricant devrait utiliser des étalons de référence maison validés.
- 1.3.4 Santé Canada est déterminé à viser l'harmonisation avec les autres autorités réglementaires nationales, dans toute la mesure possible.

1.4 Contexte

Les produits allergéniques sont utilisés tant pour le diagnostic que pour le traitement des affections allergiques. D'ordinaire, l'immunothérapie spécifique au moyen de produits allergéniques consiste à administrer des allergènes de façon répétée à un patient allergique afin d'atténuer les symptômes associés à l'exposition subséquente à la substance causant l'allergie. L'administration s'effectue dans bien des cas sur une période de trois à cinq ans. La nature des

² Sauf lorsqu'elles sont préparées conformément aux pratiques de la pharmacie homéopathique.

Nota : La décision en matière de programme au sujet de la classification des produits allergéniques non administrés par voie sous-cutanée et préparés à partir d'une algue, d'une bactérie ou d'un champignon sera documentée au stade final de la ligne directrice.

produits allergéniques est très variable. L'innocuité du traitement et l'efficacité du diagnostic de l'allergie sont tributaires de la qualité des produits allergéniques utilisés. Au fil du temps, on a élaboré de nouvelles méthodes et normes visant à rehausser la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits allergéniques. Ainsi, on dispose aujourd'hui de méthodes permettant de mesurer l'activité allergène de certains produits. La présente ligne directrice tient compte de ces avancées et se guide sur les initiatives internationales dans ce domaine. Elle décrit le cadre réglementaire applicable aux produits allergéniques durant tout leur cycle de vie, de l'examen préalable à la mise en marché et à la surveillance post-commercialisation.

2. CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Questions réglementaires

2.1.1 Vue d'ensemble des aspects législatifs et réglementaires

Les produits allergéniques d'origine biologique non autorisés qui sont utilisés pour le traitement ou le diagnostic d'affections allergiques et qui sont réglementés à titre de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) de la *Loi sur les aliments et drogues* sont assujettis aux dispositions des titres suivants de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* : titre 1 (dispositions générales applicables à toutes les drogues), titre 1A (licence d'établissement), titre 2 (bonnes pratiques de fabrication), titre 4 (dispositions réglementaires applicables aux drogues de l'annexe D [produits biologiques]), titre 5 (essais cliniques) et titre 8 (exigences applicables aux drogues nouvelles).

L'examen réglementaire des produits allergéniques préalable à l'autorisation de leur mise en marché s'appuie sur des données issues d'études de contrôle de la qualité et d'études non cliniques et cliniques portant sur leur efficacité et leur innocuité. Une évaluation sur place des installations de fabrication et des essais dans les laboratoires de l'établissement peuvent devoir être effectués dans le cadre du processus d'examen réglementaire. Une fois l'autorisation obtenue, la surveillance se poursuit tout au long du cycle de vie du produit. Tous les produits allergéniques sont assujettis au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots, axé sur les risques de Santé Canada, et des systèmes ont été implantés pour la surveillance et l'évaluation des réactions indésirables.

La réglementation est appliquée par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), en partenariat avec la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) et l'Inspectorat de la DGPSA.

2.1.2 Rencontres préalables à la présentation

Les fabricants et les promoteurs de produits allergéniques devraient consulter Santé Canada afin de demander conseil au sujet des exigences en matière de qualité et d'essais cliniques et au sujet de la préparation des présentations réglementaires. Des consultations dès le début et tout au long

du processus faciliteront le respect des exigences réglementaires. Ces rencontres aident également Santé Canada à planifier les présentations à venir et à s'y préparer.

On trouvera dans les documents *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* et *Ligne directrice de l'industrie : Gestion des présentations de drogues* de Santé Canada la marche à suivre pour demander des rencontres préalables à la présentation.

2.1.3 Format de la présentation

Toute présentation de produit allergénique devrait respecter le format du Common Technical Document (CTD) de la CIH, conformément à ce que prévoit la ligne directrice de Santé Canada *Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)*. Santé Canada recommande fortement la transmission de présentations électroniques dans le format eCTD, conformément à ce que prévoit la ligne directrice *Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common Technical Document (eCTD)*.

Toute Demande d'essais cliniques (DEC) devrait être présentée dans un format conforme à ce que prévoient les lignes directrices susmentionnées ainsi que le document *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*.

On trouvera dans les documents *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* et *Ligne directrice de l'industrie : Gestion des présentations de drogues* de Santé Canada la marche à suivre pour le dépôt des demandes et des présentations.

2.1.4 Numéro d'identification de médicament (DIN) pour les produits allergéniques

Chaque produit allergénique doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché sous la forme d'un DIN unique qui lui est attribué, aux termes de l'article C.01.014 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Le DIN indique qu'un médicament a été évalué et que sa commercialisation a été autorisée par Santé Canada; c'est également un numéro d'identification qui facilite le suivi des produits sur le marché, leur retrait, les inspections et la surveillance de leur qualité.

On trouvera de plus amples renseignements sur les DIN dans les documents de Santé Canada suivants : *Ligne directrice de l'industrie : Gestion des présentations de drogues* et *Politique d'application de la réglementation sur les DIN* (POL-0040).

2.1.5 Licence d'établissement et Bonnes pratiques de fabrication

Les produits allergéniques sont assujettis aux exigences du titre 1A (Licences d'établissement) et du titre 2 (Bonnes pratiques de fabrication) de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Le titre 1A de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les activités dont la conformité aux Bonnes pratiques de fabrications (BPF) doit être établie avant que puisse être délivrée une licence d'établissement de produit pharmaceutique. Les activités requérant une licence sont notamment la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la vente en gros, la distribution et l'importation de produits allergéniques. Pour obtenir des renseignements additionnels sur le processus de délivrance d'une licence d'établissement, prière de consulter la section sur les licences d'établissement du site Web de Santé Canada et la version la plus récente du *Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement* (GUI-0002). Ces établissements seront inspectés par l'Inspectorat.

Les *Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF)* (GUI-0001) de Santé Canada indiquent à l'industrie réglementée la marche à suivre pour se conformer aux exigences du titre 2, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les établissements dans lesquels se déroule une activité requérant une licence qui porte sur un produit allergénique devraient se reporter aux documents *Questions et réponses relatives aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF)* et *Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Drogues visées à l'annexe D (drogues biologiques)* (GUI-0027), qui traite de certaines questions et considérations particulières propres à la fabrication et au contrôle des drogues biologiques, y compris les produits allergéniques.

2.2 Demandes d'essai clinique (DEC)

Les essais cliniques effectués au Canada et portant sur des produits allergéniques sont assujettis aux dispositions du titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui décrivent les exigences applicables à la vente et à l'importation de drogues pour usage dans des essais cliniques chez l'humain au Canada. Les DEC doivent être présentées conformément à ce que prévoient les documents de Santé Canada *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais clinique* et *Manuel d'essais cliniques*.

Avant de présenter une DEC, les promoteurs sont encouragés à demander conseil à Santé Canada sur toutes questions d'ordre scientifique, qualitatif, clinique et réglementaire au stade approprié de la mise au point du produit. La marche à suivre pour demander des réunions préalables à la présentation est expliquée à la section 2.1.2.

Le matériel d'essais cliniques est assujéti au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots axé sur les risques de l'IDGPSA décrit dans la ligne directrice de Santé Canada *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)*. En général, les promoteurs de produits allergéniques sont tenus de remplir et de déposer la formule à retourner par télécopieur (Annexe IA de la ligne directrice sur la mise en circulation des lots) et d'attendre la réponse signée de la DPBTG avant de pouvoir utiliser le matériel d'essai clinique.

Dans le cas des produits allergéniques utilisés dans des essais au Canada, les effets indésirables (EI) de médicaments qui sont *à la fois* graves et imprévus doivent faire l'objet d'un rapport accéléré à Santé Canada. Durant un essai clinique, le promoteur est tenu d'informer Santé Canada/la DPBTG de tout EI grave et imprévu survenu au Canada ou à l'étranger :

- si l'effet n'entraîne pas la mort et ne met pas la vie en danger, dans les 15 jours suivant le moment où il a pris connaissance de la situation ;
- si l'effet entraîne la mort ou peut mettre la vie en danger, le plus tôt possible dans les 7 jours suivant le moment où il a pris connaissance de la situation, dans les 8 jours suivant la notification de l'effet indésirable à Santé Canada, il doit soumettre un rapport aussi détaillé que possible, comprenant une estimation de l'importance, du degré de causalité et des répercussions des constatations.

Chaque cas d'effet indésirable assujéti au régime de déclaration rapide doit faire l'objet d'une déclaration distincte englobant les éléments de données prévus dans la ligne directrice de Santé Canada *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide* (CIH, thème E2A). Les renseignements concernant l'innocuité d'un médicament devraient être transmis au fur et à mesure au(x) chercheur(s) et au(x) comité(s) d'éthique de la recherche. Pour plus de détails, consulter les lignes directrices suivantes de Santé Canada : *Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées* (CIH, thème E6) et *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide* (CIH, thème E2A).

Un Formulaire abrégé de déclaration rapide des effets indésirables des médicaments doit être joint à la page couverture de toute déclaration d'EI en cours d'essai clinique transmise à Santé Canada/la DPBTG. Le format recommandé pour la déclaration d'un EI est celui du formulaire *Suspect Adverse Reaction Report* du Council for International Organizations of Medical Sciences.

On trouvera à la section 2.4.3 la marche à suivre pour la déclaration des effets indésirables post commercialisation.

2.3 Exigences en matière de renseignements et de présentation

Le titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* décrit les exigences relatives à la vente de drogues nouvelles au Canada, et interdit la vente d'une drogue nouvelle, sauf si le fabricant a présenté une demande jugée satisfaisante par le ministre. L'article C.08.002 du *Règlement* énonce les exigences relatives à la présentation de drogue nouvelle.

Dans cette section sont expliqués les renseignements qui devraient être inclus dans les présentations transmises à Santé Canada. Une Présentation de drogue nouvelle (PDN) doit être déposée pour tout extrait allergénique répondant à la définition d'une drogue nouvelle à l'article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*³. Il incombe au promoteur de fournir la

³ C.08.001. Pour l'application de la Loi et du présent titre, « drogue nouvelle » désigne :

a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue;

b) une drogue qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue; ou

preuve nécessaire pour appuyer tous les éléments d'une présentation. Les promoteurs sont encouragés à consulter Santé Canada pendant qu'ils préparent leur présentation. Outre le présent document, les promoteurs devraient se référer aux directives pertinentes de la CIH et aux autres lignes directrices de Santé Canada applicables aux drogues visées à l'annexe D. On trouvera les renseignements sur les exigences générales applicables aux présentations et les normes de rendement dans la ligne directrice *Gestion des présentations de drogues* de Santé Canada.

2.3.1 Données sur la qualité

Les promoteurs devraient se référer à la ligne directrice de Santé Canada *Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biotérapeutiques conventionnels*, où ils trouveront des instructions générales au sujet du format et de la présentation des données sur la qualité. Dans la présente section, on trouvera des instructions précises à propos des données sur la qualité qui devraient être fournies dans une présentation soumise en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un produit allergénique. Dans le cadre de l'évaluation de la qualité, on peut procéder à une évaluation sur place de l'installation de fabrication et à des essais d'uniformité à l'étape pré commercialisation, conformément à ce que prévoit le Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de la DPBTG. Prière de consulter la ligne directrice de Santé Canada *Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)*.

2.3.1.1 Étalonnage

Les produits allergéniques sont des produits complexes fabriqués à partir de matériel biologique, ce qui explique leur variabilité et la difficulté de les caractériser. Il est ainsi difficile pour un praticien d'utiliser des produits offerts par différents fabricants et de passer d'un lot à un autre du même fabricant. L'étalonnage des produits allergéniques devrait favoriser l'uniformité de la qualité des produits. Des étalons de référence devraient être choisis et caractérisés pour tous les types de produits allergènes.

Étalons de référence internationaux

Il existe des préférences quant aux étalons de référence internationaux, comme ceux du CBER (Center for Biologics Evaluation and Research), USP (United States Pharmacopeia), ou EP (European Pharmacopeia), qui définissent la teneur en allergène et l'activité, pour un nombre limité de produits allergéniques.

Les nouveaux produits allergéniques non autorisés seraient, de façon générale, adaptés aux étalons de référence internationaux existants pour les fins de l'autorisation de vente au Canada.

c) une drogue pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue pour cet usage ou selon ce mode d'emploi au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour ladite drogue.

Étalons de référence maison

Lorsqu'il n'existe pas d'étalon de référence international, le produit allergénique doit être étalonné par rapport à un étalon de référence maison (ÉRM), comme c'est le cas pour d'autres produits biologiques. L'utilisation d'un ÉRM devrait favoriser l'uniformité d'un lot à l'autre à l'intérieur de chaque cycle de production. Les ÉRM devraient être fabriqués conformément au dossier de lot de fabrication décrit dans la présentation. Toute différence introduite doit être justifiée. L'ÉRM est conçu pour servir de référence interne pour le contrôle qualitatif et quantitatif de la composition des lots commerciaux au fil du temps.

Lorsqu'il n'y a pas d'étalon international de référence, un ÉRM traçable et représentatif de l'étalon de référence international acceptable peut être établi et utilisé.

L'activité allergène (puissance) de l'ÉRM doit être établie et, par la suite, caractérisé à l'aide des méthodes physicochimiques pertinentes disponibles. On doit faire la démonstration de la présence de tous les allergènes pertinents dans l'ÉRM. Au besoin, utiliser la nomenclature des allergènes internationalement reconnue. Les conditions d'entreposage et la durée de conservation de l'ÉRM doivent être établies et consignées. La détermination des propriétés allergènes de l'ÉRM devrait être effectuée à partir d'un mélange de sérums de plusieurs patients. L'activité de l'ÉRM devrait être déterminée par immun essai. L'ÉRM devrait faire l'objet d'un étalonnage biologique à partir d'un test de réactivité cutanée ou d'une méthode *in vitro* si cela est justifié.

Pour procéder à la qualification d'un nouvel ÉRM, celui-ci devrait être mis à l'essai en parallèle avec les ÉRM existants à l'aide d'une batterie de tests prédéfinie, qui devrait inclure les essais systématiques préalables à la mise en circulation ainsi que des tests de caractérisation complémentaires pour démontrer l'absence de toute variation de la puissance et de la qualité.

Mélanges de sérum

Un mélange de sérums provenant de 10 à 15 individus devrait être constitué pour le contrôle des lots et pour la qualification de chaque ÉRM. Lors de la préparation du mélange, il faudrait tenir compte des profils de sensibilisation, de la fréquence de reconnaissance par les immunoglobulines E (IgE) de différents allergènes, de la teneur en anticorps IgE dirigés spécifiquement vers chaque allergène, des immunothérapies spécifiques antérieures et de la pertinence clinique de la désensibilisation. De plus, il faudrait éviter les sérums contenant des anticorps dirigés contre les réactifs utilisés dans l'immun essai tels que la gélatine ou l'albumine de sérum bovin.

La qualification des mélanges de sérums devrait se faire en fonction de critères d'acceptation prédéfinis, qui devraient comprendre le profil de réactivité du mélange.

2.3.1.2 Substance médicamenteuse

Bon nombre de produits allergéniques échappent aux règles habituelles de distinction entre substance médicamenteuse et produit pharmaceutique, leur procédé de fabrication étant continu. Pour les fins de la présente ligne directrice, dans le cas d'un procédé de fabrication en continu où il n'existe pas réellement de durée de conservation ou de mise en circulation d'une substance médicamenteuse, le segment du procédé de fabrication allant de la réception des matières premières au produit transformé en vrac devrait être considéré comme correspondant à la

substance médicamenteuse, tandis que le produit pharmaceutique serait représenté par les étapes allant de la filtration au remplissage du récipient final. Il faudrait inclure une justification de l'absence d'essais avant la mise en circulation de la substance pharmaceutique et prouver qu'il n'y a aucun temps de rétention associé au produit formulé en vrac.

Fabrication

Toutes les étapes du procédé de fabrication, de la réception des matières premières sources à l'entreposage de la substance médicamenteuse en vrac, y compris les modifications apportées sur le plan, par exemple, de l'absorption et de l'échelle du procédé, devraient être décrites de manière détaillée. Il faudrait joindre un organigramme indiquant toutes les étapes de traitement, les contrôles en cours de fabrication, les produits intermédiaires et les temps de rétention.

Validation du procédé

La validation du procédé consiste à établir que le procédé, appliqué à l'intérieur des limites établies, produit constamment une substance médicamenteuse répondant à des caractéristiques de qualité prédéterminées. Il faudrait procéder à une validation prospective à partir de trois à cinq lots de production satisfaisants consécutifs. Les autres procédés appuyés par des données scientifiques doivent faire l'objet d'une discussion avec Santé Canada. On peut effectuer une validation concomitante ou rétrospective dans certaines circonstances, en fournissant les justificatifs appropriés.

Il faudrait évaluer les procédés de fabrication à intervalles périodiques afin de confirmer qu'ils se déroulent de manière satisfaisante. À défaut de revalidation en raison de changements apportés au procédé, on peut effectuer des examens périodiques de la qualité.

Contrôle des matières premières sources

Même si la liste ci-dessous ne contient pas toutes les matières premières sources, les principes expliqués dans les paragraphes qui suivent doivent être appliqués, lorsque possible, à toutes autres matières premières sources.

La qualité des matières premières sources est cruciale pour la fabrication de produits allergéniques de qualité uniformément élevée. Il faudrait indiquer le nom et l'adresse du (des) fournisseur(s), ainsi que le nom scientifique, le nom commun et le type de matière source allergène. Les caractéristiques de qualité des matières sources requises pour la fabrication d'un extrait allergénique de la qualité désirée devraient être définies durant la mise au point du produit. Il faudrait expliquer en détail, pour chaque matière source, comment s'effectue le contrôle de ces caractéristiques, y compris au niveau de la culture, de la collecte, du prétraitement, du transport et de l'entreposage.

Toute étape de transformation (p. ex. dégraissage) effectuée par le fournisseur devrait être validée, surveillée et justifiée. Les méthodes de contrôle comportant des critères d'acceptation de la matière source devraient inclure des essais d'identité et de pureté. Il faudrait justifier les conditions de transport et d'entreposage en se fondant sur les données sur la stabilité. Lorsque la matière source provient de différentes origines, il faudrait démontrer son uniformité.

Exigences additionnelles pour le contrôle des matières sources suivantes :

Pollen

Il faudrait décrire les caractéristiques des zones de collecte telles que l'emplacement, les caractéristiques du terrain, les traitements, le contrôle visuel, la méthode de collecte et les procédures d'échantillonnage. Les pollens devraient faire l'objet d'essais visant à en établir l'identité et la pureté, afin de s'assurer qu'ils ne contiennent pas de pollen étranger, de spores de moisissures et de matériel végétal étranger de la même espèce ou d'autres espèces. Le pollen devrait avoir une pureté de 99 % par rapport aux autres pollens, laquelle doit être déterminée par examen au microscope, et aucune espèce de pollen étrangère ne devrait être présente à une concentration de plus de 0,5 %. Il faudrait réduire au minimum la contamination par du matériel végétal autre que du pollen et justifier la limite établie. Il faudrait réduire au minimum la contamination par les moisissures et ne pas permettre qu'elle soit supérieure à 1 %.

Il faudrait surveiller et justifier les teneurs en pesticides, en métaux lourds et en solvants pertinents afin de démontrer qu'elles sont maintenues à un niveau minimum dans les matières allergènes sources. Pour ce faire, on peut établir des normes justifiables et démontrer que le fournisseur satisfait à ces normes en procédant à des vérifications et à des essais périodiques.

Moisissures

Il faudrait préciser la souche, la méthode de culture et le type de matière récoltée, ainsi que les caractéristiques utilisées pour l'identification, p. ex. la morphologie ou les propriétés génétiques. Il faudrait donner une description détaillée de la méthode de culture (y compris la composition du milieu de culture) et justifier les paramètres clés en cours de fabrication (température, pH, etc.). Il faudrait faire la preuve de l'absence de mycotoxines et des mesures de contrôle adéquates doivent être en place pour prévenir la contamination de la matière source par d'autres souches de moisissures.

Acariens

Il faudrait préciser l'espèce, la méthode de culture et le type de matière récoltée (acariens, déjections d'acariens, culture d'acariens entière ou mélanges), ainsi que les caractéristiques utilisées pour l'identification, p. ex. la morphologie ou les propriétés génétiques. Il faudrait donner une description détaillée de la méthode de culture (y compris la composition du milieu de culture) et justifier les paramètres clés en cours de fabrication (température, pH, etc.).

Allergènes d'origine animale

Il ne faudrait utiliser que des animaux dont la personne qualifiée responsable de la collecte de la matière source peut garantir qu'ils sont en bonne santé et qu'ils n'ont pas été récemment traités par des agents antiparasitaires ou d'autres médicaments. Les paramètres utilisés pour l'identification de la matière source allergène devraient être décrits. La composition de la matière source (poils, pelleterie, épithélium, etc.) devrait être indiquée. La matière source provenant d'animaux tués devrait être prélevée et entreposée dans des conditions dont il a été démontré qu'elles permettaient de maintenir la qualité de la matière.

Les méthodes utilisées pour recueillir, transporter et entreposer la matière source devraient être décrites et devraient être conçues pour éviter la contamination par les acariens, les moisissures, etc.

Il faut veiller à recueillir les poils et les squames sans causer de lésion cutanée chez l'animal.

Venin d'hyménoptère

Il faut préciser les paramètres utilisés pour l'identification et la caractérisation, et décrire la méthode de collecte. La contamination par des pesticides doit être évitée.

Allergènes alimentaires

Il ne faudrait utiliser que des denrées alimentaires propres à la consommation humaine. Les détails concernant la portion d'aliment utilisée, son prétraitement et sa durée de conservation devraient être justifiés.

Contrôle des matières premières

Il faudrait fournir les spécifications, de chaque matière première, ainsi que les renseignements concernant le fournisseur et la justification de l'usage de ces matières premières.

Contrôle des produits allergéniques

La caractérisation et le contrôle de la qualité des produits allergéniques devraient se faire au stade de la substance médicamenteuse. Lorsque cela est impossible pour des raisons techniques, des essais à un stade intermédiaire peuvent être acceptables, si cela est justifié. Dans un tel cas, il faudrait effectuer les essais immédiatement avant le stade où leur réalisation devient techniquement impossible et élaborer des spécifications relatives à la qualité qui seront incluses dans les spécifications relatives à la mise en circulation de la substance médicamenteuse. Les aspects suivants de la substance médicamenteuse devraient faire l'objet d'essais par rapport aux spécifications appropriées au moment de la mise en circulation : aspect et description, identité, pureté et impuretés, charge microbienne, puissance (habituellement mesurée en fonction de l'activité allergène déterminée au moyen de tests appropriés).

Le choix des allergènes pertinents pour assurer l'efficacité du produit doit être exposé et justifié. La teneur en allergènes pertinents et en d'autres allergènes pouvant constituer un risque devrait être mesurée au moyen d'essais validés. Le profil allergène devrait correspondre à celui de l'ÉRM et, dans la mesure du possible, à celui des étalons de référence internationaux.

Chaque substance médicamenteuse fera l'objet d'essais de mesure de l'activité par une méthode analytique validée.

Les spécifications correspondantes devraient être justifiées et reposer sur la capacité du procédé, les caractéristiques de qualité critiques et la variabilité des méthodes.

Contrôles en cours de fabrication

Le bon déroulement et le rendement du procédé de fabrication devraient être surveillés et contrôlés par la mise en œuvre d'essais et de contrôles en cours de fabrication. L'étape du procédé de fabrication devrait être évaluée par rapport à son incidence possible sur les caractéristiques de qualité des produits intermédiaires ou de la substance médicamenteuse. Ces

contrôles, de même que les critères d'acceptation qui y sont associés, devraient être fondés sur les données relatives au développement et à l'historique du procédé.

Préparations allergènes modifiées

Il faudrait utiliser des méthodes analytiques validées, p. ex. des essais faisant appel à des anticorps, pour identifier les allergènes pertinents dans la forme modifiée. Il faudrait utiliser des méthodes analytiques validées complémentaires pour caractériser la modification et surveiller l'uniformité du procédé de modification.

Validation des méthodes analytiques

Les méthodes analytiques devraient être validées conformément à ce que prévoit la directive Q2(R1) de la CIH, *Texte concernant la validation des méthodes d'analyse*.

Matériel ou étalons de référence

Prière de se reporter à la section 2.3.1.1.

Système récipient-fermeture

Il faudrait donner une description détaillée du (des) système(s) récipient-fermeture. Il faudrait faire la preuve de leur caractère approprié par rapport aux essais d'intégrité et aux composés extractibles et lessivables.

Il faudrait faire la preuve que le système récipient-fermeture utilisé dans les études de stabilité correspond bien au système récipient-fermeture utilisé pour la substance médicamenteuse.

Stabilité

L'étalonnage des produits allergéniques fournit d'importants renseignements constituant le fondement des études de stabilité. Dans la mesure du possible, on devrait soumettre la substance médicamenteuse à des études de stabilité conformément à ce que prévoit la directive Q5C de la CIH *Stability testing of biotechnological/biological products*.

2.3.1.3 Produit pharmaceutique

Description et composition du produit pharmaceutique

Il faudrait donner une description détaillée du produit pharmaceutique. Un tableau indiquant tous les ingrédients actifs et inactifs, leur quantité et leur fonction devrait être joint. Les excipients d'origine biologique devraient être indiqués, et leur présence devrait être justifiée et étayée par une évaluation des risques.

Mélanges

On devrait limiter au minimum le nombre de produits allergéniques dans un mélange et justifier tant leur nombre que leur proportion relative.

Les mélanges ne devraient pas contenir d'allergènes possédant une activité protéolytique afin d'éviter une dégradation non souhaitée. Par conséquent, les venins d'hyménoptère ne devraient pas être mélangés avec d'autres allergènes et un mélange ne devrait pas contenir de venins de genres différents.

Les allergènes pérennes et saisonniers ne devraient pas être mélangés.

Fabrication

Il faudrait décrire en détail le procédé de fabrication, y compris son échelle. Il faudrait inclure un organigramme indiquant toutes les étapes du procédé, les temps de maintien justifiés de la manière appropriée et les contrôles en cours de fabrication.

Validation du procédé

La validation du procédé consiste à établir que le procédé, appliqué à l'intérieur des limites établies, produit constamment un produit pharmaceutique répondant à des caractéristiques de qualité prédéterminées. Il faudrait procéder à une validation prospective à partir d'au moins trois lots de production satisfaisants consécutifs. On peut effectuer une validation concomitante ou rétrospective dans certaines circonstances, en fournissant les justificatifs appropriés.

Il faudrait évaluer les procédés de fabrication à intervalles périodiques afin de confirmer leur bon fonctionnement. À défaut de revalidation en raison de changements apportés au procédé, on peut effectuer des examens périodiques de la qualité.

Essais de répartition de milieu

Le caractère aseptique du traitement devrait être validé par des essais de répartition de milieu. Ces essais doivent être effectués pour chaque taille et type de système récipient-fermeture. Pour la requalification périodique, on peut utiliser la méthode de la matrice, en fournissant les justificatifs appropriés. Pour plus de détails, prière de se reporter aux *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF)*.

Contrôle du produit pharmaceutique

Il faut élaborer des spécifications permettant de surveiller adéquatement la qualité du produit. Lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer les essais de contrôle sur le produit fini en raison d'une modification incompatible avec l'épreuve, il peut être acceptable de définir la spécification par rapport au produit intermédiaire, à l'étape précédant immédiatement celle visée par la modification. Les résultats de ces essais de contrôle sur le produit intermédiaire devraient être inclus à titre de spécifications relatives à la mise en circulation du produit fini. Les spécifications relatives à la mise en circulation devraient être établies pour chaque teneur (dilution), et les différences entre les teneurs devraient être justifiées.

Détermination de l'activité des produits allergéniques

1. Produits non modifiés

Il faut utiliser une épreuve de liaison compétitive aux IgE pour déterminer l'activité allergène totale aux fins de l'étalonnage et du contrôle des lots du produit fini, et l'étiquette devrait indiquer la teneur en unités de puissance. Lorsqu'il existe un étalon international, celui-ci doit être utilisé et la teneur de chaque antigène en unités de poids par volume devrait être incluse dans les spécifications, en plus de l'activité. Dans les cas où des risques pour la sécurité des patients ont été constatés en raison de la présence de certains allergènes mineurs, les mesures devraient également porter sur ces substances.

2. Mélanges d'allergènes

Il faut déterminer l'activité de chaque allergène présent dans le mélange. Dans les cas de réactivité croisée entre les différents allergènes présents, il peut être acceptable de mesurer l'activité totale du produit fini à l'aide d'une épreuve de liaison compétitive aux IgE.

3. Produits adsorbés

Il faut déterminer l'efficacité et la stabilité du processus d'adsorption en mesurant la quantité de protéines solubles totales et la présence d'éléments se liant aux IgE dans le surnageant (fraction libre) au moment de la mise en circulation et tout au long de la période de conservation. On peut avoir recours à d'autres tests si une justification appropriée est fournie. La concentration d'éléments se liant aux IgE mais restés libres devrait être minimale et devrait être suivie tout au long de la durée de conservation, dans le cadre des études de stabilité.

4. Étalonnage physicochimique

Il est admis que, dans de rares cas, il n'est pas possible de constituer le mélange de sérums nécessaire pour procéder à l'étalonnage biologique. Le cas échéant, un étalonnage physicochimique peut être acceptable, une justification appropriée est fournie. Le contrôle de la qualité de ces produits devrait inclure une large gamme de méthodes d'essai in vitro, notamment la détermination du profil antigénique, du profil protéique et de la teneur en protéines totales, et ces résultats devraient être comparés à ceux d'un ÉRM qualifié. Il convient de noter que l'on s'attend à ce que l'étalonnage biologique soit la norme. À défaut d'étalonnage biologique, il peut être nécessaire de produire des données sur l'efficacité clinique pour étayer l'étalonnage physicochimique.

Matériel ou étalons de référence

Prière de se reporter à la section 2.3.1.1.

Système récipient-fermeture

Il faudrait donner une description détaillée du (des) système(s) récipient-fermeture. Il faudrait faire la preuve de leur caractère approprié par rapport aux essais d'intégrité et aux composés extractibles et lessivables.

Évaluation de l'efficacité des agents de conservation

Les produits allergéniques présentés dans des récipients à usages multiples devraient contenir un agent de conservation efficace. Il faudrait prouver l'efficacité antimicrobienne de l'agent de conservation pour étayer l'usage indiqué sur l'étiquette. Les fabricants/promoteurs devraient se reporter aux monographies pertinentes de l'USP ou de l'EP.

Stabilité

On devrait procéder à des études de stabilité sur le produit pharmaceutique en temps réel en faisant appel à des méthodes d'essai indicatrices de stabilité conformes à ce que prévoit la directive Q5C de la CIH. Dans le cas des produits administrés par voie parentérale, le programme de vérification de la stabilité devrait comprendre des tests de stérilité. Dans le cas de récipients à usage multiples, il faudrait inclure l'évaluation de l'efficacité des agents de conservation dans le programme de vérification de la stabilité.

2.3.1.4 Étapes applicables à la substance médicamenteuse et au produit pharmaceutique

Retraitement

Le retraitement consiste à soumettre, en tout ou en partie, 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 sont considérées comme nécessaires à l'occasion, et sont validées ou pré-autorisées par le service du contrôle de la qualité ou dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Il faudrait définir clairement dans la présentation les étapes pour lesquelles un retraitement est autorisé ainsi que le nombre limite d'événements de retraitement autorisé par lot. Il faudrait fournir un protocole pour la validation concomitante de l'étape de retraitement. Tout lot faisant partie de l'exercice de validation du retraitement devrait être inclus dans le programme de vérification de la stabilité.

Reprise

La reprise consiste à soumettre une drogue semi-finie, un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou un produit pharmaceutique appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à un procédé de fabrication différent en raison de 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 sur le marché. Il faut démontrer que le lot ayant fait l'objet d'une reprise est comparable à ceux qui ont été soumis au procédé établi. Lorsque les essais systématiques de contrôle de la qualité sont insuffisants pour caractériser le lot visé par la reprise, il peut être nécessaire de recourir à des outils analytiques additionnels pour évaluer la comparabilité. Un lot ayant fait l'objet d'une reprise ne peut être vendu sur le marché canadien sans notification de la DPBTG et autorisation expresse par lettre de cette dernière.

Validation des procédés de nettoyage

Une validation des procédés de nettoyage devrait être effectuée pour l'équipement qui entre en contact direct avec le produit et qui est utilisé dans la fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique, conformément à la *Directive sur la validation des procédés de nettoyage* (GUI-0028) de Santé Canada.

Comparabilité et caractérisation

En raison de la nature complexe des produits allergéniques et de la rareté des outils disponibles pour les évaluer et les caractériser, il est plus difficile d'évaluer les répercussions sur le produit pharmaceutique des modifications apportées au procédé de fabrication ou aux matières premières clés. Pour assurer la comparabilité, il faudrait adopter une stratégie d'incorporation de l'information obtenue dans les études de caractérisation et dans l'ensemble du procédé, y compris la validation du procédé, les contrôles en cours de fabrication et les données sur la stabilité.

Pour la conception des études de comparabilité, il est recommandé de consulter les directives de la CIH et le document de Santé Canada *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité*.

2.3.2 Données cliniques

Les instructions présentées dans cette section sont une réponse aux lacunes relevées par Santé Canada durant l'examen préalable à la mise en marché des PDN concernant des produits allergéniques. Elles devraient être lues en parallèle avec la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* et les directives applicables de la CIH portant sur l'efficacité.

Il est recommandé aux promoteurs qui entendent demander une autorisation fondée sur les directives internationales de discuter au préalable avec Santé Canada de la pertinence de celles-ci dans le contexte canadien.

Il n'y a pas d'exigences particulières pour les études pharmacologiques cliniques et non cliniques sur des produits allergéniques. La nécessité et le type de telles études seront déterminés au cas par cas. Conséquemment, on encourage les promoteurs à demander de l'information à Santé Canada pendant la mise au point des produits.

2.3.2.1 Considérations relatives aux essais cliniques

La présente section traite des aspects communs aux essais cliniques de phase I et de phase II (appelés « premiers essais cliniques ») et aux essais de phase III (appelés « essais confirmatoires »). Ces considérations pourraient être révisées avec l'évolution des connaissances.

Premiers essais cliniques

Dans leurs premières phases, les essais cliniques servent à évaluer l'innocuité, à optimiser la dose et la posologie et à faire la preuve de l'activité biologique des extraits allergéniques candidats.

Dose tolérée : Les produits allergéniques destinés à l'immunothérapie spécifique devraient être étudiés chez des patients allergiques. Il faut tester différentes doses de produit (selon la nature de celui-ci) afin de fournir des données sur l'innocuité et la tolérabilité.

Dose-réponse : Après avoir déterminé l'intervalle des doses tolérées, il faudrait effectuer des études dose-réponse afin d'établir la relation entre la dose et l'efficacité clinique. Les tests de provocation (p. ex., provocation conjonctivale, nasale ou bronchique, ou exposition à des allergènes en milieu contrôlé) et les paramètres cliniques peuvent être utilisés comme critères d'évaluation. Les paramètres de laboratoire tels que les cytokines, la réactivité des lymphocytes T et les anticorps spécifiques aux allergènes peuvent fournir des renseignements permettant d'étayer la détermination de la dose thérapeutique.

Réactivité croisée

Les différences sur le plan géographique et climatique des allergènes comme les graminées peuvent influencer la répartition, le nombre et la diversité des sources de sensibilisation présentes dans l'environnement de chaque patient. De plus, chaque allergène est hétérogène et peut exister

sous de nombreuses isoformes. Par conséquent, il faut faire la preuve de la réactivité croisée entre les extraits allergéniques provenant de l'étranger et les espèces allergènes canadiennes^{4,5}.

Essais cliniques confirmatoires

Les essais cliniques confirmatoires, qui reposent sur les données recueillies durant les premières phases des essais cliniques, visent à évaluer les bienfaits cliniques du produit par la réalisation d'études d'immunothérapie spécifique. Le plan de ces essais cliniques devrait, à partir des données sur l'innocuité et l'efficacité recueillies durant les essais cliniques des premières phases permettre de définir les populations de patients admissibles, les critères d'évaluation primaires et secondaires de l'essai, les hypothèses sur l'effet du traitement, la taille de l'échantillon et d'autres éléments. Ces essais cliniques devraient porter sur la préparation destinée à la commercialisation et viser précisément l'indication, la posologie, la voie d'administration et la durée du traitement recherchées.

Dans la mesure du possible, il faudrait adopter pour ces études un plan expérimental à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Le recours au placebo est recommandé en raison de la variabilité des réponses cliniques d'un individu à l'autre, du caractère imprévisible et de la variabilité de l'exposition aux allergènes et de la nature subjective de l'évaluation des symptômes. La méthode visant à assurer l'insu par rapport au médicament à l'étude devrait être soigneusement décrite dans le protocole de l'étude (p. ex., par quelle méthode le médicament à l'étude est masqué). Il faudrait également décrire les mesures prises pour maintenir l'insu. S'il est impossible de procéder à double insu, il faut justifier cette situation et décrire les moyens permettant de réduire ou d'éliminer le biais d'observation. On pourrait effectuer la répartition aléatoire par blocs est, selon le modèle statistique, procéder à une stratification en fonction de la sévérité de la maladie et d'autres facteurs pertinents. La stratification devrait avoir lieu avant la répartition aléatoire.

Pour la conduite d'essais contrôlés par rapport à un traitement actif (avec ou sans placebo), il faudrait justifier le caractère approprié du comparateur. Les promoteurs sont encouragés à demander conseil à Santé Canada avant d'entreprendre de tels essais.

En ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau produit allergénique, on s'attend à ce qu'une quantité adéquate de données issues d'essais cliniques de phase III bien contrôlés pour chaque indication (p. ex. rhinite allergique saisonnière, rhinite allergique pérenne) faisant l'objet d'une demande par le promoteur soit obtenue. Les critères d'évaluations appropriés varient avec l'affection ciblée et les allégations devant être formulées.

But du traitement et allégations possibles concernant les indications et la durée de l'exposition

Le but principal de l'immunothérapie spécifique est l'obtention d'une efficacité persistante par l'intermédiaire de changements dans le système immunitaire. La durée de l'exposition aux allergènes est extrêmement variable et dépend de l'allergène. Par conséquent, la durée des essais

⁴ Cox, L., Li, J., Nelson, H., Lockey, R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(suppl):S25-85.

⁵ Cox, L., Nelson, H., Lockey, R. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.

varie en fonction de l'affection allergique ciblée et des allégations relatives à l'efficacité qui sont faites (p. ex. réduction des symptômes allergiques, modificateur de la réponse biologique).

Évaluation de l'efficacité

A. Critères d'évaluation primaires dans les essais cliniques

Dans les essais cliniques, on peut utiliser les scores des symptômes évalués tant par les médecins que par les patients eux-mêmes. Cependant, on privilégie comme critère primaire les scores donnés par les patients, puisque ce sont eux qui subissent les manifestations cliniques des allergies. Si l'on utilise le score combiné de l'évaluation des symptômes et de la prise de médicaments, il faut prédéterminer et justifier la méthode retenue pour combiner les deux échelles. Les moments auxquels on procède à la mesure des critères d'évaluation doivent être prédéterminés dans le protocole de l'étude. Les critères primaires d'évaluation clinique de l'immunothérapie peuvent inclure une évaluation des symptômes par le biais d'un système de pointage validé et bien défini et de médicaments pris en concomitance, ou une combinaison des deux⁶.

B. Critères d'évaluation secondaires dans les essais cliniques

Les critères d'évaluation secondaires envisageables sont les suivants : score pour l'ensemble des symptômes, score pour l'ensemble des médicaments, score pour chaque symptôme, qualité de vie liée à la santé (QVLS) (questionnaires validés), fardeau des symptômes sur une échelle visuelle analogue (ÉVA), modification du profil des cytokines et des immunoglobulines spécifiques aux allergènes, nombre de jours sans symptômes et amélioration clinique générale évaluée par le médecin et par le patient.

C. Données confirmant l'efficacité

On peut considérer que les tests de provocation effectués en parallèle dans le cadre des essais cliniques, en particulier dans les années caractérisées par une faible exposition aux allergènes, permettent de confirmer que l'efficacité clinique est conservée. De plus, si la concentration d'allergènes requise pour provoquer les mêmes symptômes augmente progressivement pendant l'étude, une telle augmentation est de nature à confirmer l'efficacité du traitement. Toutefois, ces tests de provocation ne sont pas des marqueurs de substitution de l'efficacité validés.

On peut considérer l'utilisation de tests de provocation dans une chambre d'exposition environnementale comme un outil de soutien pour l'évaluation de l'efficacité. Toutefois, il faut ensuite valider les résultats obtenus dans ces chambres par une comparaison avec les symptômes cliniques déclenchés par l'exposition dans des conditions naturelles. Les études réalisées dans une chambre d'exposition environnementale devraient prévoir une phase d'amorçage pour les allergies saisonnières. Dans tous les cas, il est recommandé au promoteur de consulter Santé Canada afin d'obtenir des conseils d'ordre tant scientifique que réglementaire avant de conduire des études faisant appel à des chambres d'exposition aux allergènes.

Dans le cas des essais visant à évaluer un mélange d'allergènes, il faudrait établir l'innocuité et l'efficacité chez les patients présentant une allergie avérée à ces substances (c'est-à-dire antécédents cliniques, tests *in vitro*).

⁶ Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy: a statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62:317–324.

Population de patients

Les patients participant aux essais cliniques portant sur l'immunothérapie devraient souffrir d'une affection allergique dont les antécédents médicaux sont bien documentés. Avant leur admission dans l'étude, il faudrait évaluer la documentation de la sensibilité des sujets par des tests cutanés positifs récents ou par des tests *in vitro* appropriés à l'égard des allergènes visés. Les critères d'admissibilité (inclusion et exclusion) devraient être clairement définis dans le protocole de l'étude. Ces critères devraient être particulièrement détaillés en ce qui concerne l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie, les états comorbides, les immunothérapies antérieures et les médicaments pris en concomitance exclus.

Considérations d'ordre statistique

Le plan particulier retenu pour une étude donnée est important et devrait être décrit en détail. Les promoteurs devraient consulter toutes les directives de la CIH pertinentes pour le plan expérimental choisi (p. ex., E6, E8, E9, E10, etc.). Il faudrait expliquer clairement dans le protocole de l'essai clinique tant le plan de l'étude que les méthodes statistiques devant être utilisées pour l'analyse des données. On devrait également exposer clairement dans le protocole les hypothèses qui doivent être validées et les critères d'évaluation primaires et secondaires et fournir une justification statistique de la taille de l'échantillon proposée pour l'étude. L'étude devrait être d'une taille suffisante pour que l'on puisse atteindre l'objectif primaire de l'essai et, en même temps, évaluer convenablement le profil d'innocuité du produit. Il faudrait justifier l'estimation des quantités utilisées dans le calcul de la taille de l'échantillon, par exemple en s'appuyant sur les résultats d'essais antérieurs portant sur le produit ou sur des publications. En particulier, les données obtenues par l'intermédiaire d'études pilotes et d'études de faisabilité sur le produit devraient être utilisées pour permettre de mieux comprendre la répartition des données attendue et de faire des estimations fiables des quantités utilisées dans le calcul de la taille de l'échantillon, lesquelles sont nécessaires à la tenue d'une étude d'une puissance suffisante.

Il faudrait préciser les méthodes statistiques qui conviennent au type de critère d'évaluation utilisé. Les critères d'évaluation peuvent être continus, longitudinaux ou concerner le temps écoulé avant un événement. L'analyse de l'efficacité devrait porter principalement sur la population en intention de traiter et devrait être appuyée par les résultats au sein de la population traitée selon le protocole. Les résultats de l'étude devraient être présentés sur le plan de la signification statistique par la valeur prédictive (p), mais devraient également comprendre des estimations de l'effet du traitement et les intervalles de confiance à 95 % correspondants, afin de permettre de déterminer la pertinence de l'effet observé.

Pour l'analyse, le choix entre l'utilisation d'une méthode paramétrique ou d'une méthode non paramétrique doit être fait selon la répartition des données. Dans le cas des mesures longitudinales (p. ex. quotidiennes) des pointages (symptôme et/ou médicaments pris en concomitance), une analyse fondée sur des mesures répétées est préférable. De telles méthodes sont aussi possibles pour les données qui ne sont habituellement pas diffusées (WAO guidance, Canonica et al 2007).

Le choix de la période d'évaluation de l'efficacité devrait toujours être fait avec beaucoup de prudence, en tenant compte du risque de données manquantes. Les données manquantes peuvent constituer un problème majeur dans les essais cliniques portant sur les produits allergéniques, et

il faudrait mettre en place des mécanismes pour réduire au minimum ce risque durant l'étude. Les méthodes choisies pour le traitement des données manquantes devraient être justifiées et clairement expliquées dans le protocole de l'essai, et devraient inclure une analyse de sensibilité visant à évaluer la robustesse des résultats de l'étude par rapport à ces méthodes.

Tout risque de biais doit être adéquatement anticipé durant la planification de l'essai et il faut utiliser les résultats d'études de phase II bien menées pour recenser les biais possibles qui devront être anticipés lors de l'étude de phase III. Il est également important, à l'étape de l'élaboration de la méthodologie, de tenir compte de tout facteur susceptible d'être une source de confusion dans l'évaluation de l'efficacité. Il faudrait tenir compte des covariables importantes dans l'analyse statistique et préciser dans le protocole de l'étude toute analyse de sous-groupe à effectuer.

Évaluation de l'innocuité

La collecte des données sur l'innocuité devrait être effectuée conformément aux protocoles des essais cliniques. Les données devraient être présentées sous forme de tableaux de la manière appropriée, les événements indésirables étant classés selon leur gravité et leur relation causale probable (voir le document E2A de la CIH). De préférence, les effets indésirables devraient être codés selon la terminologie de MedRA.

Il faut comparer la nature, la gravité et la fréquence des événements indésirables liés au produit à l'étude et ceux du produit de référence, en s'appuyant sur des données sur l'innocuité recueillies chez un nombre suffisant de patients ayant reçu le traitement pendant une période de durée acceptable. Il faudrait veiller à ce que les études comparatives reposent sur un nombre suffisant de patients traités pendant une période acceptable, de manière à ce que l'on puisse observer toutes différences significatives sur le plan de l'innocuité entre le médicament à l'étude et le produit de référence. Avant de passer aux essais cliniques de phase III, il est important de s'assurer que le profil d'innocuité du produit est satisfaisant. Les effets indésirables associés à un produit allergénique, comme des réactions allergiques localisées ou systémiques, doivent être signalés distinctement et analysés adéquatement.

Les promoteurs sont encouragés à discuter avec Santé Canada des questions entourant l'innocuité à l'étape de la planification des essais de phase III.

Indications pédiatriques

Le promoteur devrait justifier les tranches d'âge pédiatriques choisies dans un essai clinique par l'existence de la maladie et la nécessité d'un traitement dans les différents groupes d'âge. Les promoteurs sont encouragés à discuter avec Santé Canada de leur programme pédiatrique au cas par cas.

Dans le cas des produits allergéniques qui n'ont pas encore été étudiés chez l'adulte, le programme clinique serait le même que celui requis pour cette population. Pour les extraits qui ont déjà été étudiés ou approuvés chez l'adulte, il faudrait faire les recherches appropriées pour déterminer la dose pédiatrique adéquate et fournir les renseignements nécessaires sur l'innocuité à court et à long terme pour chacun des groupes d'âge proposés. On devrait déterminer au cas par cas pour chaque produit le nombre de patients pédiatriques exposés au médicament à l'étude et la

durée de ce traitement en tenant compte des effets secondaires anticipés et des préoccupations possibles en matière d'innocuité.

Changement de formulation ou de forme pharmaceutique

Les promoteurs sont encouragés à demander conseil à Santé Canada au sujet de tout changement de formulation ou de forme pharmaceutique pendant la mise au point du médicament ou après avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché (prière de se reporter à la section 2.4.2 sur les changements post-commercialisation).

2.3.3 Adjuvants

Il faut faire la preuve de l'intérêt de l'utilisation, de la qualité, de l'innocuité, des effets immunologiques et de l'efficacité de l'adjuvant. Les promoteurs trouveront de plus amples détails sur l'utilisation et l'évaluation réglementaire des adjuvants dans les documents *Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines* de l'Organisation mondiale de la santé et *Guideline on adjuvants in vaccines for human use* de la European Medicines Agency. Si l'adjuvant est nouveau au Canada, les promoteurs devraient, avant de déposer leur présentation, consulter le personnel de Santé Canada chargé des affaires réglementaires au sujet des données requises.

2.3.4 Étiquetage du produit

Les promoteurs doivent se conformer à toutes les exigences en matière d'étiquetage prévues dans la *Loi sur les aliments et drogues* et dans le *Règlement sur les aliments et drogues*. De plus, les exigences en matière d'étiquetage propres aux drogues visées à l'annexe D sont énoncées au titre 4, partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

La monographie de tout nouvel extrait allergénique devrait être rédigée conformément aux principes, aux pratiques et aux procédés exposés dans la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit* de Santé Canada. Les questions concernant les monographies de produit peuvent être envoyées à Santé Canada. Les coordonnées sont fournies à la section 4.

2.3.5 Plans de gestion des risques

Santé Canada peut demander des plans de gestion des risques avant ou après la mise en marché s'ils sont jugés pertinents pour les décisions concernant le profil risques-avantages du produit allergénique. Pour de plus amples renseignements, les promoteurs devraient consulter la directive *Pharmacovigilance Planning* (thème E2E de la CIH) et l'avis de Santé Canada intitulé *Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de l'International Conference on Harmonization*.

2.4 Activités post-commercialisation

2.4.1 Mise en circulation des lots et rapports annuels sur les produits biologiques

Les produits allergéniques sont assujettis au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots axé sur les risques de la DPBTG, décrit dans la ligne directrice *Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)* de Santé Canada. Au moment de la délivrance de l'autorisation, chaque produit est classé dans l'un ou l'autre de trois groupes d'évaluation ayant chacun leur propre régime de surveillance réglementaire selon le degré de risque du produit en question.

Les promoteurs sont tenus de transmettre annuellement à la DPBTG un Rapport annuel sur un produit biologique (RAPB). Pour faciliter la préparation et l'examen de ces rapports, si le regroupement est justifié sur le plan scientifique, on peut transmettre un seul RAPB. Les regroupements de produits proposés devraient être inclus dans la présentation pour examen et approbation par Santé Canada. Les questions sur les regroupements de produits peuvent être envoyées à Santé Canada. Les coordonnées sont fournies à la section 4.

La date de la première présentation du RAPB peut être négociée avec la DPBTG. Les promoteurs devraient informer la DPBTG de la date à laquelle le premier RAPB sera présenté, à la suite de quoi les rapports devraient être présentés tous les 12 mois. Ou encore, le RAPB peut être annexé au rapport annuel de déclaration de drogue au plus tard en octobre de chaque année. La ligne directrice *Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)* fournit des renseignements additionnels sur la présentation des RAPB.

2.4.2 Changements post-commercialisation

Après la diffusion d'un avis de conformité (AC), les fabricants peuvent apporter des changements au procédé de fabrication ou à l'indication du produit. Tout changement proposé susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité, l'innocuité, l'efficacité ou l'usage optimal du produit fait l'objet d'un examen de Santé Canada selon une approche fondée sur les risques. Afin de permettre à Santé Canada de gérer les risques pouvant être associés à une modification apportée à une drogue pour laquelle une autorisation a été délivrée, il faudrait déclarer ce changement selon l'une des catégories suivantes : niveau I (suppléments), niveau II (préavis de modification), niveau III (déclaration annuelle) et niveau IV (registres de modification).

Les promoteurs devraient se reporter à la série de lignes directrices sur les changements survenus après l'Avis de conformité (document cadre, document sur la qualité et document sur l'innocuité et l'efficacité), où ils trouveront des recommandations relatives au type de présentation et aux données requises pour appuyer un changement donné. À défaut de ligne directrice portant précisément sur les changements apportés à la qualité des drogues qui ont été autorisées par l'octroi d'un DIN (produits biologiques), la ligne directrice intitulée *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* devrait être appliquée à ces produits.

Pour obtenir de l'aide en ce qui concerne la classification d'un changement proposé, les promoteurs sont invités à communiquer avec Santé Canada. Les coordonnées sont fournies à la section 4.

2.4.3 Surveillance et déclaration des effets indésirables après la mise en marché

Tout détenteur d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) doit déclarer certains EI dont il a connaissance, notamment les EI graves survenus au Canada et les EI graves et imprévus survenus à l'étranger. Les EI devraient être déclarés à la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance. Le *Document d'orientation à l'intention de l'industrie : Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés* de Santé Canada indique aux DAMM la marche à suivre pour se conformer à la *Loi sur les aliments et drogues* et à son *Règlement* en ce qui concerne la déclaration des EI, ainsi que les définitions pertinentes et les calendriers applicables à la déclaration des EI soupçonnés. Le succès du système de déclaration des EI à Santé Canada dépend de la qualité, de l'exhaustivité et de l'exactitude des renseignements fournis. La déclaration des EI et leur surveillance sont un moyen de repérer des EI rares ou graves et jusque-là inconnus. On trouvera les coordonnées du programme Canada Vigilance à la section 4 et un exemplaire du formulaire de déclaration du programme à l'annexe A.

Prière de se reporter à la section 2.2 pour la marche à suivre concernant la déclaration d'EI survenus dans le cadre d'essais cliniques.

2.4.4 Rapports de synthèse

Conformément à ce que prévoit l'article C.01.018 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le DAMM doit préparer un rapport de synthèse annuel relativement à l'ensemble de l'information concernant les EI et les EI graves du médicament qui lui ont été déclarés ou dont il a eu connaissance au cours des 12 derniers mois. Si le DAMM conclut, d'après ce rapport de synthèse, qu'un changement significatif est survenu dans le profil risques-avantages d'un produit, il doit en informer la DPSC. Conformément à ce que prévoit l'article C.01.019 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le DAMM peut également être invité à présenter un rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation, aux fins d'évaluations de l'innocuité et de l'efficacité d'un médicament en particulier. On trouvera la marche à suivre pour la préparation et la présentation des rapports de synthèse dans le *Document d'orientation à l'intention de l'industrie : Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés*.

Si Santé Canada demande un rapport de synthèse annuel, il est préférable de le présenter selon le format du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), conformément aux normes définies dans la ligne directrice E2C(R1) de l'ICH. Pour faciliter la préparation et l'examen de ces rapports, si le regroupement de produits est justifié sur le plan scientifique, on peut transmettre un seul rapport en format PSUR. Les regroupements de produits possibles, assortis de justifications scientifiques, devraient être soumis à la DPSC pour approbation. Lorsqu'il existe un regroupement qui a déjà été approuvé, par exemple dans le cas d'un regroupement de produits homologues ou d'un groupe de produits pour lesquels l'autorisation de transmettre un RAPB commun a déjà été donnée, celui-ci doit être conservé. Les questions

concernant les regroupements peuvent être soumises à Santé Canada. Les coordonnées sont fournies à la section 4.

2.4.5 Communication des risques

La communication des risques est un élément important de tout programme de gestion des risques, qui comprend la détermination, l'évaluation, la compréhension, la prise en considération et la communication des risques qui permettent de prendre des décisions judicieuses. Dans le domaine de la santé publique, la communication des risques peut être définie ainsi : la préparation et la diffusion de renseignements se rapportant aux risques potentiels ou existants pour la santé afin de permettre aux patients et aux professionnels de la santé de prendre des décisions mieux éclairées concernant leur santé.

La ligne directrice *Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains* de Santé Canada fournit de l'information sur les éléments à prendre en considération pour produire des documents de communication des risques concernant les produits de santé disponibles sur le marché canadien qui relèvent de la surveillance réglementaire de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

La ligne directrice *Diffusion par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché de communications aux professionnels de la santé et de communications au public* de Santé Canada explique la marche à suivre pour élaborer et diffuser des messages destinés aux professionnels de la santé, ainsi que des messages connexes à l'intention du public, pour répondre aux préoccupations en matière de santé et de sécurité associées aux produits de santé.

DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR

La présente ligne directrice entre en vigueur le 13 novembre 2012.

COORDONNÉES

Les questions concernant les demandes d'essai clinique pour un produit allergène, les présentations de drogue, le programme de mise en circulation des lots de produits biologiques, les changements post-commercialisation ou le RAPB devraient être adressées à :

Bureau des affaires réglementaires
Direction des produits biologiques et thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
200, promenade Tunney's Pasture
Indice de l'adresse : 0701B
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-957-1722
Télécopieur : 613-946-9520
Courriel : DPBTG.BAR@hc-sc.gc.ca
Téléimprimeur : 1-800-267-1245 (Santé Canada)

Les questions concernant les déclarations des effets indésirables des médicaments devraient être adressées à :

Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
200, promenade Tunney's Pasture
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337
Télécopieur : 613-957-0335
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Les questions concernant les rapports de synthèse post-commercialisation devraient être adressées à :

Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
200, promenade Tunney's Pasture
Indice de l'adresse : 0701B
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca

Annexe A : Liste des lignes directrices pertinentes

Nous conseillons aux promoteurs de se reporter aux versions les plus récentes des lignes directrices suivantes :

Documents d'orientation de Santé Canada

[Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada \(POL-0051\)](#)

[Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques - Demandes d'essais cliniques](#)

[Manuel d'essais cliniques](#)

[Ligne directrice de l'industrie - Gestion des présentations de drogues](#)

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document \(CTD\)](#)

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common Technical Document \(eCTD\)](#)

[Politique d'application de la réglementation sur les DIN \(POL-0040\)](#)

[Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement \(GUI-0002\)](#)

[Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) - édition 2009, version 2 \(GUI-0001\)](#)

[Questions et réponses relatives aux Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) - Contrôle de la fabrication](#)

[Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Drogues visées à l'annexe D \(drogues biologiques\) \(GUI-0027\)](#)

[Ligne directrice à l'intention des promoteurs - Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D \(Produits biologiques\)](#)

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biothérapeutiques conventionnels](#)

[Document d'orientation - Directive sur la validation des procédés de nettoyage \(GUI-0028\)](#)

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Monographies de produit](#)

[Avis concernant la mise en œuvre de la planification de gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » - thème E2E de l'ICH](#)

[Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document-cadre](#)

[Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur la qualité](#)

[Ligne directrice - Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur l'innocuité et l'efficacité](#)

[Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés](#)

[Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains - Lignes directrices](#)

[Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Diffusion par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché de communications aux professionnels de la santé et de communications au public](#)

Formulaires de déclaration d'effets indésirables de médicaments

[Effets indésirables de médicaments \(EIM\) lors d'essais cliniques - Formulaire abrégé de déclaration rapide](#)

[Formulaire de déclaration d'effets indésirables suspects du CIOMS](#)
[en anglais seulement]

[Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie](#)

Lignes directrices de l'ICH et autres sources

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide \(ICH thème E2A\)](#)

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées \(ICH thème E6\)](#)

[Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology \(ICH Q2\(R1\)\)](#)
[en anglais seulement]

[Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits issus de la biotechnologie : Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie \(ICH thème Q5C\)](#)

Pharmacovigilance Planning (ICH E2E)

Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (ICH E2C(R1)).

World Health Organization. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization Fifty-fourth report. Geneva, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 927).

European Medicines Agency. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. 2005 (EMA/CHMP/VEG/134716/2004).

European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. 2008 (EMA/CHMP/BWP/304831/2007).

Annexe B : Abréviations et acronymes

EI	Effet indésirable
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DEC	Demande d'essais cliniques
CTD	Common Technical Document
DIN	Identification numérique de drogue
eCTD	Electronic Common Technical Document
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
IDGPSA	Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation
IgE	Immunoglobuline E
ÉRM	Étalon de référence maison
DAMM	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PSUR	Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance
RAPB	Rapport annuel sur un produit biologique