



Ligne directrice :

Exigences harmonisées pour l'homologation de vaccins et lignes directrices de rédaction d'une demande

Publiée en vertu des pouvoirs conférés au ministre de la Santé

Date	2016/06/16
------	------------

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. <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><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2016

Offert au Canada par l'intermédiaire de :
Santé Canada – Publications
Immeuble Brooke Claxton, I.A. 0913A
Pré Tunney
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tél. : 613-954-5995
Télécopieur : 613-941-5366

Also available in English under the title: Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines and Guidelines for the Preparation of an Application

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices aident les professionnels de la santé et de l'industrie à savoir **comment** se conformer aux politiques et aux lois et règlements applicables. Elles indiquent également au personnel de Santé Canada comment le mandat et les objectifs du Ministère devraient être mis en place de façon juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont aussi des instruments administratifs, et n'ont pas de force exécutoire. De ce fait, elles permettent une certaine souplesse. Des solutions de rechange aux principes et pratiques décrits dans ce document *pourraient* être acceptables, à condition d'être appuyés par une justification adéquate. D'autres solutions devraient être abordées à l'avance avec le secteur de programme concerné, pour veiller à ce que les exigences législatives ou réglementaires applicables soient respectées.

Parallèlement à ce qui précède, il est tout aussi important de noter que Santé Canada peut demander de l'information ou définir des conditions en sus de celles décrites dans le présent document, pour évaluer l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Santé Canada s'engage à ce que ses demandes soient justifiables et que les décisions soient clairement documentées.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis qui l'accompagne et les sections applicables d'autres lignes directrices.

Table des matières

1. Introduction	1
1.1 Contexte	1
1.2 Objectifs	3
1.3 Portée et application.....	3
2. Lignes directrices de préparation d'une demande	4
Module 1 Information concernant les formalités administratives et la posologie du produit.....	5
Module 2 Sommaires du Common Technical Document.....	5
2.1 Table des matières du Common Technical Document (Modules 2-5)	5
2.2 Présentation du CTD.....	5
2.3 Sommaire global sur la qualité	5
Introduction	6
2.3.S Substance médicamenteuse (nom, fabricant).....	6
2.3.P Produit fini (nom, forme posologique).....	6
2.3.A Annexes	7
2.3.R Renseignements régionaux	7
2.4 Aperçu des études non cliniques.....	7
2.5 Aperçu des études cliniques.....	7
2.5.1 Justification de l'élaboration du produit.....	7
2.5.2 Aperçu des données biopharmaceutiques.....	7
2.5.3 Aperçu de la pharmacologie clinique	8
2.5.4 Aperçu de l'efficacité	8
2.5.5 Aperçu de l'innocuité	8
2.5.6 Conclusions sur les risques et les avantages.....	8
2.5.7 Références bibliographiques.....	8
2.6 Sommaires des études non cliniques et sous forme de textes et de tableaux.....	8
2.6.1 Introduction	8

2.6.2	Sommaire pharmacologique sous forme de textes	9
2.6.3	Sommaire pharmacologique sous forme de tableaux	9
2.6.4	Sommaire pharmacocinétique sous forme de textes.....	9
2.6.5	Sommaire pharmacocinétique sous forme de tableaux	10
2.6.6	Sommaire toxicologie sous forme de textes	10
2.6.7	Sommaire toxicologique sous forme de tableaux.....	11
2.7	Sommaire des études cliniques	11
2.7.1	Sommaire des études biopharmaceutiques et des méthodes d'analyse connexes	11
2.7.2	Sommaire des études cliniques de pharmacologie	11
2.7.3	Sommaire de l'efficacité clinique.....	11
2.7.4	Sommaire de l'innocuité clinique.....	13
2.7.5	Références bibliographiques.....	13
2.7.6	Synopsis d'études individuelles.....	14
Module 3	Qualité	14
3.1	Table des matières du Module 3	14
3.2	Corps des données.....	14
3.2.S	Substance médicamenteuse (nom, fabricant).....	15
3.2.P	Produit fini (nom, forme posologique)	23
3.2.A	Annexes	30
3.2.R	Renseignements régionaux	31
3.3	Références bibliographiques	33
Module 4	Rapports d'études non cliniques.....	33
4.1	Table des matières du Module 4	33
4.2	Rapports des études.....	33
4.2.1	Pharmacologie	33
4.2.2	Pharmacocinétique.....	34
4.2.3	Toxicologie.....	34
4.3	Références bibliographiques.....	37

Module 5. Rapports d'études cliniques.....	37
5.1 Table des matières du Module 5	38
5.2 Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableaux	38
5.3 Rapports d'études cliniques	39
5.3.1 Rapports sur des études biopharmaceutiques	39
5.3.2 Rapports d'études reliées à la pharmacocinétique au moyen de matériel biologique humain	39
5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques (PK) humaines	39
5.3.4 Rapports d'études pharmacodynamiques (PD) humaines	40
5.3.5 Rapports d'étude sur l'efficacité et l'innocuité	40
5.3.6 Rapports des suivis post-commercialisation.....	41
5.3.7 Cahiers d'observation des cas et listes individuelles de patients (le cas échéant)	41
5.4 Références bibliographiques.....	42
3. Coordonnées	42

1. Introduction

La responsabilité relative à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité des vaccins revient d'abord et avant tout au fabricant. Les autorités réglementaires nationales (ARN) de chaque pays doivent établir des procédures pour veiller à ce que les produits et les fabricants respectent les critères de réglementation établis.

Les vaccins sont des produits d'origine biologique qui affichent une variabilité intrinsèque. Ils sont caractérisés par des procédés de fabrication complexes et sont administrés à un grand nombre d'enfants, d'adolescents et d'adultes en santé. La qualité d'un vaccin ne peut cependant pas être évaluée entièrement en testant uniquement le produit final. Par conséquent, il est recommandé que l'ARN établisse un système réglementaire propre aux vaccins.

Les ARN ont comme fonction de base l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins à usage humain.

Pour homologuer un vaccin à usage humain, l'ARN doit tout d'abord établir des exigences que le requérant doit respecter. Au nombre des exigences figurent les suivantes :

- l'information requise pour la demande;
- des preuves documentaires que le vaccin est passé à travers les étapes de la recherche, du développement, de la production et du contrôle de la qualité;
- des données d'essais cliniques;
- des données probantes sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins.

Un autre aspect important, dont il faut tenir compte dans le processus d'évaluation des vaccins, est le fait que les installations de fabrication doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

L'ARN doit avoir l'autorité juridique et réglementaire nécessaire pour mener à bien ses fonctions de façon indépendante et transparente. Le personnel de l'ARN doit être formé et avoir l'expérience requise pour faire l'évaluation de la demande d'homologation.

1.1 Contexte

Lors de la quatrième conférence du Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (RPHRP) tenue en mars 2005 en République dominicaine, l'établissement d'un groupe de travail sur les vaccins (GT sur les vaccins) a

été proposé pour répondre à un besoin de créer des documents harmonisés dans le domaine.

Le GT sur les vaccins a été établi en juin 2005 à Panama, où on a arrêté sa mission, ses objectifs et son plan de travail. Le GT sur les vaccins a proposé comme priorité l'élaboration d'exigences harmonisées sur l'homologation des vaccins pour la région panaméricaine (la Région) en s'appuyant sur les documents suivants.

- les exigences énoncées pour les médicaments par le groupe de travail sur l'homologation des médicaments du RPHRP;
- le document rédigé en 1999 par l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) sur les exigences d'homologation des médicaments;
- les exigences des pays qui participaient à la conférence (Argentine, Brésil, Cuba et Panama).

En utilisant les renseignements recueillis lors de la première assemblée, un sondage diagnostic a été conçu et envoyé à tous les pays de la région pour déterminer quelles exigences s'appliquaient à chacun. Ces renseignements ont été analysés par le secrétariat de l'OPS à Washington.

En décembre 2005, à Caracas, au Venezuela, le GT sur les vaccins a passé en revue tous les renseignements envoyés par 16 pays de la région en réponse au sondage diagnostic. Au nombre de ces pays comptaient l'Argentine, le Brésil, la Colombie, le Costa Rica, Cuba, la République dominicaine, l'Équateur, le Guatemala, le Honduras, le Mexique, le Nicaragua, le Panama, le Paraguay, l'Uruguay et le Venezuela.

La première version du document sur les exigences harmonisées pour l'homologation de vaccins dans la région a été rédigée en avril 2006 et soumise à l'examen des membres du GT sur les vaccins. Le document répondrait aux objectifs du RPHRP d'harmoniser les lignes directrices et tient compte des exigences de base ci-dessus, ainsi que du format Common Technical Document (CTD) élaboré par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) et de la Série de Rapports techniques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

En juin 2006, le document a été examiné lors de la troisième réunion du GT sur les vaccins à Ottawa, au Canada. En juillet, août et septembre 2006, la version finale du guide de demande *Proposition d'exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques* a été rédigée.

Le document a été ensuite diffusé pour consultation publique. En octobre 2008, une réunion a eu lieu à Washington avec les ARN et l'industrie pour analyser les commentaires reçus. Le commentaire le plus souvent formulé était celui que la même numérotation et la même structure que l'ICH devraient être utilisées. Une version à jour a été soumise à l'approbation du RPHRP lors de sa cinquième conférence, tenue en Argentine en novembre 2008.

En septembre 2012, les membres du GT sur les vaccins (d'Argentine, de Bolivie, du Brésil, du Canada, du Chili, de Colombie, du Costa Rica, de Cuba, de la République dominicaine, d'Équateur, d'El Salvador, du Guatemala, du Honduras, de la Jamaïque, du Mexique, du Nicaragua, du Panama, de Trinité-et-Tobago et du Venezuela) se sont rassemblés à Ottawa, pour discuter de la mise en œuvre des exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans les Amériques. Le principal défi de la mise en œuvre du document dans certains pays était associé à un écart par rapport au format CTD de l'ICH, relativement aux titres de sections de modules et à la numérotation. Selon les recommandations formulées à la réunion, le document a été modifié et harmonisé au format CTD de l'ICH. La présente version est le produit de cette modification.

Ce document consiste en cinq modules, qui suivent les lignes directrices établies pour le format CTD par l'ICH, adaptées pour l'homologation des vaccins.

Module 1 Information concernant les formalités administratives et la posologie du produit

Module 2 Sommaires du Common Technical Document

Module 3 Qualité

Module 4 Rapports d'études non cliniques

Module 5 Rapports d'études cliniques

1.2 Objectifs

Le but du présent document consiste à établir des exigences harmonisées pour la soumission de demandes d'homologation pour des vaccins à usage humain. Exiger le même niveau d'information d'un pays à l'autre facilitera le processus d'homologation et, ultimement, l'accès aux vaccins. Le fait d'avoir un document commun profitera la Région à travers une optimisation des ressources financières et techniques.

1.3 Portée et application

Ce document s'applique à tous les vaccins devant être autorisés pour un usage humain, peu importe où ils sont fabriqués, qu'ils soient ou non homologués dans leur pays d'origine en tenant compte des lois en vigueur dans le pays où l'homologation d'un vaccin est recherchée.

La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada adapte ce document pour son utilisation dans le contexte canadien. Les lignes directrices propres aux présentations au Canada figurent en caractères gras et en italiques.

Au Canada, le promoteur doit déposer une présentation selon la ligne directrice de Santé Canada intitulée Préparation des activités réglementaires des drogues en format Electronic Common Technical Document (eCTD).

Les promoteurs sont invités à demander une rencontre préalable au dépôt d'une présentation de drogue nouvelle pour un vaccin. Des consultations précoces et continues feront en sorte que les exigences réglementaires soient satisfaites. De plus, ces réunions aident Santé Canada à se préparer à l'évaluation des demandes qui lui seront soumises. Les promoteurs devraient consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée Gestion des présentations de drogues, où se trouvent des indications sur la façon de demander des réunions préalables à la présentation.

Le présent document est basé sur la soumission de Présentations de drogues nouvelles. Cependant, au Canada, le format CTD et la présente ligne directrice sont tout aussi applicables à la soumission de Demandes d'essai clinique (DEC) et de changements survenus après la délivrance de l'avis de conformité.

Les promoteurs peuvent faire une demande consultation pré-demande d'essai clinique en suivant les directives énoncées dans Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques de Santé Canada.

Pour obtenir des directives sur les changements post-commercialisation, veuillez vous référer aux lignes directrices de Santé Canada sur les changements survenus après l'avis de conformité.

2. Lignes directrices de préparation d'une demande

Ce document contient des lignes directrices de l'industrie pour la préparation de présentations, selon le format CTD de l'ICH.

Chaque pays a sa propre procédure de demande d'homologation et des formulaires précis à remplir pour assurer la conformité à sa législation. La présente section décrit comment le format ICH CTD s'applique aux exigences précises qui entourent les vaccins, toujours considérés comme de nouveaux produits aux fins de l'homologation.

Module 1 Information concernant les formalités administratives et la posologie du produit

Les renseignements demandés dans ce module sont propres à chaque pays et reposent en général sur la législation nationale.

Les promoteurs qui souhaitent déposer une présentation de nouvelle drogue à Santé Canada doivent consulter la version la plus récente de la Ligne directrice : Préparation des activités réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD) de Santé Canada pour connaître l'information qui devrait figurer au Module 1.

Module 2 Sommaires du Common Technical Document

Le but de ce module consiste à résumer les aspects qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) et les données non cliniques et cliniques présentées aux modules 3, 4 et 5 dans la demande d'homologation. Les experts qui rédigent ces sommaires doivent exposer les points de décision de façon objective quant à la qualité du vaccin, les études cliniques et non cliniques effectuées, signaler toutes les données pertinentes en vue de l'évaluation et faire référence aux tableaux correspondants dans les modules 3, 4 et 5.

De plus amples renseignements sur la préparation de cette section se trouvent dans les versions les plus récentes des lignes directrices ICH M4Q, M4S et M4E.

Les renseignements au module 2 doivent être présentés dans l'ordre suivant.

2.1 Table des matières du Common Technical Document (Modules 2-5)

Un index général doit faire état des données scientifiques que contiennent les modules 2 à 5. Une table des matières n'est exigée que pour les versions papier du CTD; ce n'est pas nécessaire d'en inclure une pour l'eCTD.

2.2 Présentation du CTD

Un sommaire sur le type de vaccin, sa composition, son mécanisme immunologique et des indications proposées pour le vaccin.

2.3 Sommaire global sur la qualité

Un sommaire global sur la qualité du vaccin par rapport aux aspects chimiques, pharmaceutiques et biologiques devrait être présenté. Ce sommaire doit faire référence exclusivement aux renseignements, aux données et aux justifications inclus dans le

Module 3 ou d'autres modules de la présentation. Par exemple, si la présentation décrit plus d'une substance médicamenteuse, d'une forme posologique, d'une formulation, d'un type d'emballage ou d'une concentration, le demandeur doit résumer l'information dans le Sommaire global sur la qualité (SGQ) dans un format semblable au Module 3.2 Corps des données.

Le format devrait être le suivant.

Introduction

L'introduction doit contenir la dénomination spéciale, l'appellation courante de la substance médicamenteuse, le nom de la société, la forme posologique, la concentration, la voie d'administration et les indications proposées. Il importe de noter que le terme « substance médicamenteuse » fait référence à la composante du vaccin ou de l'antigène, et que le terme « produit fini » désigne le produit final.

2.3.S Substance médicamenteuse (nom, fabricant)

2.3.S.1 Renseignements généraux (nom, fabricant)

2.3.S.2 Fabricant (nom, fabricant)

2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)

2.3.S.5 Étalons ou matériels de référence (nom, fabricant)

2.3.S.6 Système de contenant fermeture (nom, fabricant)

2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

2.3.P Produit fini (nom, forme posologique)

2.3.P.1 Description et composante du produit fini (nom, forme posologique)

2.3.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme posologique)

2.3.P.3 Fabricant (nom, forme posologique)

2.3.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme posologique)

2.3.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme posologique)

2.3.P.6 Étalons ou matériels de référence (nom, forme posologique)

2.3.P.7 Système contenant fermeture (nom, forme posologique)

2.3.P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

2.3.A Annexes

2.3.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)

2.3.A.2 Évaluation de l'innocuité relative aux d'agents adventices (nom, forme posologique, fabricant)

2.3.A.3 Excipients

2.3.R Renseignements régionaux

2.4 Aperçu des études non cliniques

Une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non clinique du vaccin devrait être présentée.

L'aperçu non clinique devrait être présenté dans l'ordre suivant.

- Aperçu de la stratégie d'essai non clinique
- Pharmacologie
- Pharmacocinétique
- Toxicologie
- Aperçu et conclusions intégrés
- Liste des références documentaires

2.5 Aperçu des études cliniques

Un bref aperçu et une interprétation des données cliniques devraient être présentés. L'aperçu des études cliniques devrait exposer les forces et les limites du programme de développement clinique et des résultats d'études et analyser les avantages et les risques du vaccin dans ses conditions d'utilisation prévues.

L'aperçu des études cliniques devrait avoir le format suivant.

2.5.1 Justification de l'élaboration du produit

Un exposé de la justification de la mise au point du vaccin devrait être présenté.

2.5.2 Aperçu des données biopharmaceutiques

Des études biopharmaceutiques ne sont généralement pas réalisées dans le cadre de la mise au point de vaccins. Le sommaire des méthodes bioanalytiques employées pour évaluer l'immunogénicité du vaccin dans les essais cliniques devraient être soumis dans la section 2.5.4.

2.5.3 Aperçu de la pharmacologie clinique

Des études de pharmacocinétique ne sont généralement pas requises pour les vaccins. Cependant, des telles études pourraient être exigées dans certaines situations, telles que l'évaluation de vaccins formulés avec de nouveaux adjuvants. Les promoteurs devraient consulter l'autorité réglementaire à ce sujet.

Pour les vaccins, les études d'immunogénicité visant la caractérisation de la réponse immunitaire au vaccin font office d'études de pharmacodynamie. Un sommaire des données d'immunogénicité devraient être inclus dans la section 2.5.4.

2.5.4 Aperçu de l'efficacité

Une analyse critique des données cliniques qui porte sur l'efficacité du vaccin dans la population cible doit être présentée. Ces analyses doivent tenir compte de toutes les données pertinentes, qu'elles soient positives ou négatives, et expliquer pourquoi et comment les données appuient l'indication et la posologie proposées.

2.5.5 Aperçu de l'innocuité

Une analyse critique sur les données d'innocuité doit être présentée pour indiquer comment les résultats appuient et justifient la posologie proposée.

2.5.6 Conclusions sur les risques et les avantages

Cette section doit fournir une brève évaluation globale des risques et des avantages par l'intégration de l'ensemble des conclusions formulées dans les sections précédentes relativement à l'innocuité et à l'efficacité du vaccin.

2.5.7 Références bibliographiques

2.6 Sommaires des études non cliniques et sous forme de textes et de tableaux

Le format des sommaires des études non cliniques sous forme de textes et de tableaux devrait être le suivant.

2.6.1 Introduction

Une introduction sur le vaccin et son usage clinique proposé doit être présentée.

2.6.2 Sommaire pharmacologique sous forme de textes

Le format devrait être le suivant.

2.6.2.1 Bref sommaire

2.6.2.2 Pharmacodynamie principale

2.6.2.3 Pharmacodynamie secondaire

2.6.2.4 Pharmacologie de l'innocuité

2.6.2.5 Pharmacodynamie des interactions médicamenteuses

2.6.2.6 Discussion et conclusions

2.6.2.7 Tableaux et figures

2.6.3 Sommaire pharmacologique sous forme de tableaux

Le cas échéant, des tableaux sommaires des études pharmacologiques doivent être présentés.

2.6.4 Sommaire pharmacocinétique sous forme de textes

Ce type d'étude n'est en général pas effectué pour un vaccin. Toutefois, des études de biodistribution peuvent s'appliquer à l'évaluation des formulations de vaccins qui contiennent de nouveaux adjuvants ou des vecteurs vivants recombinants de virus ou de bactéries. La faisabilité de ces études doit être évaluée au cas par cas. Le cas échéant, le format du sommaire de la pharmacocinétique sous forme de textes devrait être le suivant :

2.6.4.1 Bref sommaire

2.6.4.2 Méthodes d'analyse

2.6.4.3 Absorption

2.6.4.4 Distribution

2.6.4.5 Métabolisme

2.6.4.6 Excrétion

2.6.4.7 Pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses
(étude non clinique)

2.6.4.8 Autres études pharmacocinétiques

2.6.4.9 Discussion et conclusions

2.6.4.10 Tableaux et figures

2.6.5 Sommaire pharmacocinétique sous forme de tableaux

Des études de pharmacocinétique ne sont habituellement pas effectuées pour un vaccin. Toutefois, les vaccins vivants atténués (viraux ou bactériens, incluant les vecteurs de vaccins) pourraient potentiellement causer des infections cliniques importantes chez le sujet vacciné ou chez ceux avec qui il entre en contact. Les sommaires des études qui fournissent des données sur l'excrétion, les caractéristiques de réversion et la transmission aux contacts doivent figurer ici.

Le cas échéant, les tableaux sommaires sur les études pharmacocinétiques doivent être présentés.

2.6.6 Sommaire toxicologie sous forme de textes

Un sommaire écrit des études toxicologiques doit être présenté. Consultez les lignes directrices fournies pour le Module 4 ci-dessous. Le format du Sommaire rédigé toxicologique devrait être le suivant.

2.6.6.1 Bref sommaire

2.6.6.2 Toxicité d'une dose unique

2.6.6.3 Toxicité des doses répétées

2.6.6.4 Génotoxicité

2.6.6.5 Cancérogénicité

2.6.6.6 Toxicité pour la reproduction et le développement

2.6.6.7 Tolérance locale

2.6.6.8 Autres études de toxicité

2.6.6.9 Discussion et conclusions

2.6.6.10 Tableaux et figures

2.6.7 Sommaire toxicologique sous forme de tableaux

Des tableaux sommaires des études toxicologiques doivent être présentés.

2.7 Sommaire des études cliniques

Un sommaire détaillé et factuel de toutes les données cliniques doit être présenté, dont de l'information fournie dans des rapports d'études cliniques, des renseignements tirés de toute méta-analyse ou de toute autre étude croisée, pour lesquelles des rapports complets ont été intégrés au Module 5, et des données post-commercialisation pour les vaccins mis en marché dans d'autres régions.

Le format du sommaire clinique doit être le suivant.

2.7.1 Sommaire des études biopharmaceutiques et des méthodes d'analyse connexes

Des études biopharmaceutiques ne sont généralement pas requises pour la mise au point des vaccins. Un sommaire des essais bioanalytiques mis en place pour évaluer l'immunogénicité du vaccin doivent être fournis dans la section 2.7.3.

2.7.2 Sommaire des études cliniques de pharmacologie

Des études de pharmacocinétique ne sont généralement pas requises pour les vaccins. Cependant, des telles études pourraient être exigées dans certaines situations, telles que l'évaluation de vaccins formulés avec de nouveaux adjuvants.

Le cas échéant, le format du sommaire se trouve ci-dessous, s'il est nécessaire.

2.7.2.1 Contexte et aperçu

2.7.2.2 Sommaire des résultats d'études individuelles

2.7.2.3 Comparaison et analyse des résultats d'une étude à l'autre

2.7.2.4 Études spéciales

2.7.2.5 Annexe

2.7.3 Sommaire de l'efficacité clinique

Pour les vaccins, la présente section devrait aussi inclure un sommaire des données sur la réponse immunitaire qui soutiennent le choix de la dose, du calendrier d'administration et de la formulation du produit final.

Le format du sommaire de l'efficacité clinique devrait être le suivant.

2.7.3.1 Contexte et aperçu de l'efficacité clinique

Cette section devrait présenter une description du programme des études contrôlées ainsi que d'autres études pertinentes incluses dans la présentation et ayant permis d'évaluer l'efficacité associées aux indications proposées.

Pour les vaccins, des études d'immunogénicité sont généralement menées afin de caractériser la réponse immunitaire au vaccin et confirmer son efficacité.

On devrait donc fournir ici un aperçu de la justification scientifique, des critères employés dans le choix des méthodes analytiques relatives à l'immunogénicité ainsi que pour l'établissement des valeurs limite/seuil. De plus, de l'information sur les données de performance des essais incluant leur validation (par exemple, plage de linéarité, sensibilité, spécificité) et le contrôle de leur qualité (par exemple, l'exactitude et la précision). Cette section ne devrait pas inclure des informations détaillées sur chacune des études.

2.7.3.2 Sommaire des résultats des études

Un tableau de toutes les études qui fournissent (ou qui auraient dû fournir) des renseignements pertinents sur l'efficacité des vaccins doit en général être soumis, en plus de descriptions narratives des études importantes. Les descriptions narratives doivent être brèves, p. ex., semblables au résumé d'un article de revue spécialisée, et décrire les principales caractéristiques de leur design et les résultats importants.

2.7.3.3 Comparaison et analyses des résultats d'une étude à l'autre

À l'aide de textes, de figures et de tableaux, selon le cas, un sommaire de toutes les données disponibles qui caractérisent l'efficacité du vaccin doivent être présentées. Ce sommaire doit comprendre des analyses de l'ensemble des données, sans égard au fait qu'elles appuient ou non les conclusions globales, et doit donc traiter de la mesure dans laquelle les résultats des études pertinentes s'appuient mutuellement ou non. Tout manque de concordance majeur dans les données sur l'efficacité doit être abordé, et tout point qui doit être approfondi doit être dégagé. Voici le format de cette section.

2.7.3.3.1 Populations de l'étude

2.7.3.2.2 *Comparaison des résultats sur l'efficacité de toutes les études*

2.7.3.3.3 *Comparaison des résultats entre les sous-populations*

2.7.3.4 Analyse de données cliniques pertinentes aux posologies recommandées

2.7.3.5 Persistance de l'efficacité ou des effets de tolérance

2.7.3.6 Annexe

2.7.4 Sommaire de l'innocuité clinique

Un sommaire des données pertinentes à l'innocuité au sein la population cible du vaccin, sommaire qui intègre les résultats des rapports d'étude cliniques individuels, ainsi que d'autres rapports pertinents, doit être présenté. Le profil d'innocuité du vaccin, reposant sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques d'innocuité, doit être présenté dans un format détaillé, clair et objectif, appuyé de tableaux et de figures.

Le format du sommaire d'innocuité clinique est le suivant.

2.7.4.1 Exposition au médicament

2.7.4.1.3 *Démographie et autres caractéristiques de la population de l'étude*

2.7.4.2 Événements indésirables

2.7.4.2.1 *Analyse des effets indésirables*

2.7.4.2.2 *Descriptions*

2.7.4.3 Évaluations de laboratoires cliniques

2.7.4.4 Signes vitaux, résultats physiques et autres observations liées à l'innocuité

2.7.4.5 Innocuité dans des groupes et situations particuliers

2.7.4.6 Données suivant la mise en marché

2.7.4.7 Annexe

2.7.5 Références bibliographiques

Une liste des références citées dans le Sommaire des études cliniques doit être fournie.

2.7.6 Synopsis d'études individuelles

Cette section doit comprendre le tableau intitulé « Liste des études cliniques », décrit dans le guide du Module 5, suivi de tous les synopsis d'études individuelles figurant dans le même ordre que les rapports d'études au Module 5.

Module 3 Qualité

Les renseignements sur la qualité soumis dans le Module 3 doivent être à jour, complets, bien détaillés, pertinents et avoir une portée suffisante pour appuyer l'approbation de la présentation du vaccin. Un Module 3 bien rempli facilitera la préparation du Sommaire global sur la qualité (SGQ) et accélérera le processus de l'examen de la présentation.

Pour les vaccins, le terme substance médicamenteuse se réfère à une composante ou un antigène du vaccin. Pour un vaccin qui contient plus d'une substance médicamenteuse, le Module 3.2.S entier, Substance médicamenteuse pour un premier antigène, doit être suivi du Module 3.2.S entier, Substance médicamenteuse, pour l'antigène suivant, le tout suivi du Module 3.2.P entier, Produit fini. Le nom de la substance médicamenteuse doit figurer dans l'en-tête de toutes les sections et sous-sections applicables, pour distinguer clairement l'information sur chacune des Substances médicamenteuses.

Pour un vaccin comptant plus d'une forme posologique ou un vaccin fourni en composantes multiples, comme une poudre lyophilisée avec un diluant pour la reconstitution, le Module 3.2.P entier, Produit fini, pour une composante ou une forme posologique doit être suivi du Module 3.2.P entier, Produit fini, pour la composante ou la forme posologique suivante. Le nom de la composante ou de la forme posologique doit figurer dans l'en-tête des sections du Module 3 correspondantes.

De plus amples renseignements sur la préparation de cette section se trouvent dans le document ICH M4Q (R1), ainsi que les lignes directrices de l'OMS sur la production et le contrôle d'un vaccin donné et d'autres lignes directrices réglementaires internationales pertinentes.

3.1 Table des matières du Module 3

Cette table des matières n'est requise pour la version papier du CTD; il n'y a donc pas de document requis pour l'eCTD.

3.2 Corps des données

3.2.S Substance médicamenteuse (nom, fabricant)

Les renseignements demandés sous ce point devraient être fournis individuellement pour chaque antigène du vaccin.

3.2.S.1 Renseignements généraux (nom, fabricant)

3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)

Appellation commerciale et/ou dénomination commune de la substance médicamenteuse, selon les exigences de l'OMS ou des pharmacopées, selon le cas.

3.2.S.1.2 Structure (nom, fabricant)

Formule structurale, formule moléculaire et masse moléculaire relative (le cas échéant). La séquence primaire schématique, telle la séquence des acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou les unités répétées de polysaccharides indiquant les sites de modification ou d'autres modifications post-traductionnelles, ainsi que la masse moléculaire relative, doivent être fournis, selon le cas.

3.2.S.1.3 Propriétés générales (nom, fabricant)

Une liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance médicamenteuse doit être fournie, dont les caractéristiques immunologiques et autres activités biologiques, selon le cas.

3.2.S.2 Fabricant (nom, fabricant)

3.2.S.2.1 Fabricants (nom, fabricant)

Fournir le nom, l'adresse et les responsabilités du ou des fabricant(s).

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles du processus (nom, fabricant)

Description du processus de fabrication. Soumettre une description du procédé de fabrication qui inclut l'ensemble des étapes. Un procédé de fabrication type pour un vaccin commence par une ou des fioles de la banque de semences ou de cellules respectivement, dont les cultures des cellules, la récolte, la purification, les réactions de modification (le cas échéant), le remplissage,

l'entreposage et les conditions de transfert et d'expédition. Le cas échéant, indiquez le nombre de passages.

- Schéma opérationnel du procédé de fabrication qui montre toutes les étapes, dont les procédés intermédiaires.
- Lots et définition de l'échelle de production : Une explication du système de numérotation des lots, dont les renseignements sur tout regroupement de récoltes ou d'intermédiaires, ainsi que la taille ou l'échelle du lot, doivent être fournies. Étant donné que la constitution de lots peut se faire lors de plus d'une étape, il pourrait être plus simple de décrire la taille et l'échelle des lots à chacune des étapes, tant dans le schéma opérationnel que dans la description détaillée.
- Culture et récolte des cellules : Description de la culture cellulaire, de la culture de la semence et de la récolte à partir de l'inoculum jusqu'à la dernière opération de récolte.
- Description du processus d'inactivation ou de détoxification. Les méthodes et les agents utilisés, les paramètres contrôlés et l'étape de production où le processus est effectué, le cas échéant.
- Description du procédé de purification. La méthode, les réactifs et les matériaux utilisés, les paramètres de fonctionnement contrôlés et les spécifications. Les conditions d'utilisation et de réutilisation des membranes et des colonnes de chromatographie, ainsi que les études de validation respectives doivent être fournies.
- Description du processus de conjugaison. Décrire le procédé, selon le cas et/ou lorsqu'une modification d'une substance médicamenteuse est effectuée. Ajouter également de l'information sur l'origine et le contrôle de la qualité du matériel de départ utilisé pour obtenir la substance utilisée en tant que protéine porteuse.
- Stabilisation de la substance médicamenteuse. Description des étapes de stabilisation de la substance médicamenteuse, par exemple, l'ajout d'agents de stabilisation ou d'autres procédures, selon le cas.

- Retraitement. Description des procédures établies pour retraiter la substance médicamenteuse ou tout produit intermédiaire, les critères et justifications.
- Procédure de remplissage pour l'ingrédient actif, contrôles du processus. Description de la procédure de conditionnement de la substance médicamenteuse, des contrôles du processus, des critères d'acceptation, du type de système de contenant fermeture, du type de sceau sur le contenant utilisé pour stocker la substance et des conditions d'entreposage et de transfert, le cas échéant
- Conditions d'entreposage et d'expédition. Le cas échéant, décrire l'équipement utilisé, les zones et les bâtiments (s'il est pertinent de le faire) et les conditions d'expédition et d'entreposage de la substance médicamenteuse.

3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux (nom, fabricant)

Description générale des matériaux de départ. On s'attend à ce que tous les matériaux employés, dans la fabrication de la substance médicamenteuse figurent dans cette section. Les mesures de contrôle propre à chacun d'eux doivent aussi y être incluses. Pour toute matière première de source biologique, inclure les renseignements relatifs à sa source, à sa fabrication et à sa caractérisation. Dans cette section, pour les vaccins, les renseignements suivants sont requis, le cas échéant :

- Sommaires des renseignements sur l'innocuité virale, les détails devant être fournis à la section 3.2.A.2.
- Souche : Information sur l'origine, le nombre de passages, la confirmation de l'identité, les certificats d'analyse, les procédés d'atténuation, de développement ou de construction ainsi que la stabilité génétique, selon le type de souche de vaccin.
- Systèmes de banques de semence maîtresses et de travail. L'origine, l'identification, la caractérisation, la méthode de préparation, les certificats d'analyse, les tests de détection d'agents adventifs, la stabilité, les contrôles et la fréquence des tests, ainsi qu'une définition du nombre de passages doivent

être indiqués. Dans le cas de banques de cellules, démontrer que les caractéristiques des cellules ne sont pas altérées à la suite d'un nombre égal et supérieur de passages à celui utilisé en production.

- Œufs embryonnés. De l'information sur leur origine, leur identification et leurs certificats de qualité doit être fournie.
- Description générale des matières premières. Description des matières premières utilisées dans la préparation, matières dont la substance médicamenteuse n'est pas directement issue, comme les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, etc. Transmettre de l'information sur le fabricant, les certificats de qualité et les contrôles effectués. Dans le cas de matériel d'origine animale, décrire l'origine et les critères de sélection, d'expédition et de conservation, et soumettre un certificat sur la réduction du risque de transmission d'agents liés à l'encéphalopathie spongiforme animale.

3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, fabricant)

Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles. Sélection et justification du choix des étapes critiques, à commencer par l'inoculation jusqu'à la production de la substance médicamenteuse, définition des paramètres opérationnels à contrôler pendant les étapes critiques, dont les spécifications de qualité.

Produits intermédiaires. Un sommaire de la qualité, du contrôle et des conditions de d'entreposage des produits intermédiaires isolés pendant le processus devrait être fourni. Des données sur la stabilité qui appuient les conditions d'entreposage des produits intermédiaires doivent être fournies.

3.2.S.2.5 Validation ou évaluation du procédé (nom, fabricant)

Un sommaire des études de validation et d'évaluation du procédé doit être fourni.

Remarque : Au Canada, les rapports complets de validation pourraient être exigés durant le processus d'examen de la

présentation. Dans ce cas, ils devraient être soumis dans la présente section.

L'information doit suffire à démontrer que le procédé de fabrication (dont les étapes de retraitement) convient pour les fins prévues et à justifier la sélection des contrôles critiques du procédé (paramètres opérationnels et tests en cours de fabrication) et leurs limites pour les étapes critiques de fabrication (p. ex., culture cellulaire, récolte, purification et modification). L'information fournie devrait étayer le processus de fabrication en cours proposé pour un usage commercial et inclure des données pour démontrer une uniformité dans les rendements, la production et la pureté. Si un adjuvant est ajouté à la substance médicamenteuse, des données de validation doivent être soumises pour démontrer que la fabrication de la substance médicamenteuse est uniforme (p. ex., dispersion, taille prédéterminée de la particule). De plus, si un vaccin contient de l'alun, des données pour démontrer l'adsorption uniforme de la substance médicamenteuse à l'adjuvant doivent être soumises.

Le plan de réalisation de l'étude de validation doit être décrit, les résultats, leur analyse et les conclusions des études complétées doivent être présentés. Les procédures analytiques et leur validation doivent faire l'objet de renvois ou être fournies pour justifier le choix des contrôles critiques du procédé et leurs critères d'acceptation.

3.2.S.2.6 Élaboration du processus de fabrication (nom, fabricant)

L'historique de la mise au point du processus de fabrication doit être fourni. La description des changements apportés à la fabrication des lots de la substance médicamenteuse utilisés dans des études à l'appui de la demande de commercialisation (c.-à-d. les études non cliniques ou cliniques) doit comprendre, par exemple, des changements au processus ou à l'équipement critique. Les raisons qui ont motivé ces changements doivent être données. Pour chacun des changements, des renseignements pertinents sur les lots de substance médicamenteuse fabriqués pendant le développement, comme le numéro de lot (et les numéros de lots subséquents du médicament), sa date de fabrication, son échelle et son utilisation (p. ex., les études de

stabilité, les études non cliniques, matériel de référence) doivent être fournis.

La portée du changement doit être évaluée par une appréciation de son potentiel d'influencer la qualité (par exemple, son activité biologique et son profil d'impureté) de la substance médicamenteuse (ou d'un intermédiaire, le cas échéant). Pour les changements au procédé de fabrication considérés comme étant significatifs, les données issues d'essais bio-analytiques comparatifs sur des lots de substances médicamenteuses pertinents doivent être fournies pour que l'on puisse déterminer leurs impacts sur la qualité de la substance médicamenteuse (voir Q6B pour des consignes additionnelles). Une discussion sur les données, la justification du choix des essais et l'évaluation des résultats doivent être présentées.

Les tests utilisés pour évaluer les répercussions des changements de fabrication sur les substances médicamenteuses et le produit fini correspondant peuvent aussi faire partie d'études non cliniques et cliniques. Un renvoi à l'emplacement de ces études dans d'autres sections du Module 3 (p. ex. stabilité, contrôle de la substance médicamenteuse ou du produit fini) ou d'autres modules de la présentation doit être fait.

Un bref sommaire des changements importants apportés à la fabrication pendant la mise au point de la substance médicamenteuse et des conclusions de l'évaluation de l'uniformité du produit doit également être fourni.

3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Présenter des données qui permettent d'établir la structure et les caractéristiques physico-chimiques, immunologiques et biologiques de la substance médicamenteuse.

3.2.S.3.1 Élaboration de la structure et d'autres caractéristiques (nom, fabricant)

Pour le produit proposé et les substances qui y sont associées, des détails doivent être fournis, le cas échéant, sur la séquence primaire et les structures secondaire, tertiaire et quaternaire, les formes post-traductionnelles (p. ex. les glycoformes), l'activité biologique, la

pureté et les propriétés immunochimiques et d'immunogénicité. De plus, selon le type de vaccin, ces données pourraient également comprendre des études sur l'immunisation active ou passive et des études de provocation, selon le cas.

Une description sommaire du produit et des substances liées au produit proposé, et un sommaire des propriétés générales, des caractéristiques types et des données de caractérisation comme les structures secondaire, tertiaire et quaternaire et l'activité biologique doivent également être fournis.

3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)

De l'information sur les impuretés doit être fournie. Toutes les impuretés potentielles, dont les impuretés liées au procédé de fabrication et les produits de dégradation pour les vaccins purifiés tels que les vaccins polysaccharidiques, protéiques ou composés d'un peptide synthétique, qu'elles soient issues de la fabrication, de l'entreposage ou découvertes dans des lots d'études de stabilité, devraient être décrites, peu importe si elles ont été détectées ou non dans un lot.

Les niveaux réels d'impuretés détectés (dont les quantités détectées dans les lots des études cliniques, toxicologiques, de biodisponibilité et les lots commerciaux proposés) doivent être signalés à l'aide, par exemple, d'un tableau sommaire.

Les renseignements doivent également comprendre un examen des résultats qui se rapprochent des limites ou qui les dépassent. Une justification doit être fournie pour le choix de tests utilisés, les limites proposées et leur qualification. Une justification pour l'exclusion de tout test d'impureté des tests de relâche de routine, en raison de la présence de quantités infimes, doit aussi être fournie, le cas échéant.

3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)

3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)

La ou les spécifications de la substance médicamenteuse doivent être fournies. Par exemple, elles peuvent être présentées dans un tableau avec le numéro de référence de la spécification, la date

d'approbation, les paramètres de test, le type de méthode, le code de méthode, la source et les limites d'acceptation à la relâche ou à la fin de sa durée de conservation ou les deux.

3.2.S.4.2 Méthodes analytiques (nom, fabricant)

Les renseignements sur les méthodes analytiques utilisées pour les tests effectués sur la substance médicamenteuse doivent être fournies.

3.2.S.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, fabricant)

L'information sur la validation des analyses, dont les données expérimentales pour les méthodes d'analyse utilisées pour tester la substance médicamenteuse, doit être fournie.

3.2.S.4.4 Analyse de lots (nom, fabricant)

La description des lots et les résultats des analyses de lots doivent être fournis. Cette description doit comprendre le numéro de lot, son échelle de production, sa date de fabrication, son site de production, son procédé de fabrication et son utilisation.

3.2.S.4.5 Justification de la spécification (nom, fabricant)

La justification des spécifications de la substance médicamenteuse doit être fournie.

3.2.S.5 Étalons ou matériels de référence (nom, fabricant)

Description détaillée des étalons ou du matériel de référence utilisés et résultats de leurs tests de contrôle de qualité. Le cas échéant, des certificats d'analyse doivent être fournis.

3.2.S.6 Système de contenant fermeture (nom, fabricant)

Description complète du conditionnement et du système de contenant fermeture où la substance médicamenteuse sera conservée jusqu'à son utilisation pour préparer le produit fini. L'information doit comprendre l'identification de tous les matériaux dont est composé le système de contenant fermeture et leurs spécifications.

La stabilité du système de contenant fermeture doit être abordée, par exemple, relativement au choix des matériaux, à la protection contre

l'humidité et la lumière, à la compatibilité de ses matériaux de fabrication avec la substance médicamenteuse, dont l'adsorption de cette dernière au contenant ainsi que leur lixiviation et leur innocuité.

3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

3.2.S.7.1 Sommaire de la stabilité et conclusion (nom, fabricant)

Devrait comprendre les conditions de l'étude, dont toutes les conditions de conservation (par ex., température, humidité et lumière) où la substance médicamenteuse est évaluée, les méthodes d'analyse, les spécifications, le sommaire des résultats et les conclusions.

3.2.S.7.2 Stabilité après l'approbation, protocole et engagement envers la stabilité (nom, fabricant)

Désigne la poursuite de l'étude de stabilité, dont le nombre de lots qui doivent y être ajoutés chaque année et les tests à effectuer.

3.2.S.7.3 Données sur la stabilité (nom, fabricant)

Doivent comprendre des données disponibles pour chaque lot évalué pendant des études de stabilité.

3.2.P Produit fini (nom, forme posologique)

3.2.P.1 Description et composition du produit fini (nom, forme posologique)

Doit comprendre une description du produit fini et de sa composition, dont une liste de chacun des composants, substance(s) médicamenteuse(s), adjuvant, agents de conservation, agents de stabilisation et excipients, dont une description de la fonction de chacun. Pour les produits lyophilisés, inclure une description des diluants et du système de contenant fermeture utilisé pour les diluants.

3.2.P.2 Élaboration du produit fini (nom, forme posologique)

De l'information sur les études menées pour établir la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication et le système de contenant fermeture utilisé pour le produit final. Lorsqu'un adjuvant est ajouté au produit fini, des renseignements et des données sur études d'adsorption et de désorption doivent être soumis, le cas échéant. Les études décrites dans

cette section diffèrent des tests de contrôle de la qualité de routine effectués selon les spécifications du produit. Les aspects suivants doivent être mentionnés.

3.2.P.2.1 Composants du produit fini (nom, forme posologique)

La compatibilité de la substance médicamenteuse avec le reste des composants du produit fini doit être abordée, dont l'adjuvant, l'agent de conservation et les agents de stabilisation, selon le cas.

3.2.P.2.2 Produit fini (nom, forme posologique)

Élaboration de la formulation, compte tenu de la voie d'administration proposée. Les propriétés physico-chimiques et biologiques du produit, qui déterminent les paramètres pertinents de l'élaboration du produit fini, doivent être mentionnées. Tout changement entre la formulation commerciale proposée et les formulations utilisées dans les lots des études cliniques pivot et les lots de stabilité primaire doit être clairement décrit. De plus, la justification du changement doit être présentée.

3.2.P.2.3 Élaboration du procédé de fabrication (nom, forme posologique)

Description de la sélection et de l'optimisation du procédé de fabrication, surtout pour des aspects critiques. Les différences significatives entre le processus de fabrication utilisé pour produire des lots pour des essais cliniques pivots ou des études de stabilité primaire et le processus de fabrication commercial proposé doivent être décrites.

3.2.P.2.4 Système de contenant fermeture (nom, forme posologique)

Une description complète du conditionnement et du système de contenant fermeture. L'information devrait comprendre le nom de toutes les matières qui composent le système de contenant fermeture et leurs spécifications.

Le caractère adéquat du système de contenant fermeture doit être démontré relativement, par exemple, au choix des matériaux, à la protection contre l'humidité et la lumière, à la compatibilité de ses matériaux de fabrication avec le produit fini, dont l'adsorption de ce dernier au contenant, leur lixiviation et leur innocuité.

3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques (nom, forme posologique)

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme posologique doivent être expliqués, y compris, par exemple, la sélection et l'efficacité des agents de conservation dans les produits qui en contiennent. Pour les produits stériles, l'intégrité du système de contenant fermeture afin d'éviter la contamination microbienne doit être abordée.

3.2.P.2.6 Compatibilité (nom, forme posologique)

La compatibilité du produit fini avec des diluants de reconstitution (p. ex. précipitation et stabilité) doit être abordée pour fournir de l'information adéquate à l'appui pour de l'étiquetage. L'information doit couvrir la durée de conservation recommandée pendant l'utilisation, à la température de conservation recommandée et aux extrêmes de concentration probables.

3.2.P.3 Fabrication (nom, forme posologique)

3.2.P.3.1 Fabricants (nom, forme posologique)

Nom, adresse et responsabilités de chaque fabricant en cause, dont les fabricants en sous-traitance pour la production et le contrôle de la qualité.

3.2.P.3.2 Formulation des lots (nom, forme posologique)

Fournir la formulation des lots de production, dont une liste de toutes les composantes.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et de ses contrôles (nom, forme posologique)

- Schéma opérationnel du procédé de fabrication. Il doit montrer toutes les étapes du processus et indiquer les étapes où le matériel est introduit dans les opérations, indiquer les étapes critiques et les points de contrôle du procédé, les produits intermédiaires et le produit final.
- Définition des lots et de l'échelle de production. Une explication du système de numérotation des lots, ainsi que la taille ou l'échelle des lots, doivent être fournies pour chaque étape de la fabrication (p. ex. remplissage lyophilisation et conditionnement).

- Processus de formulation. Description du processus de formulation, des contrôles en cours de processus, des critères d'acceptation et des étapes critiques identifiés. De l'information sur tout rassemblement de lots en vrac ou d'intermédiaires doit être fournie.
- Processus de remplissage. Description du processus de remplissage, des contrôles des opérations, des critères d'acceptation et des étapes critiques identifiées.
- Retraitement. Description des procédures établies pour le retraitement du produit fini ou de tout produit intermédiaire, dont les critères et leurs justifications.
- Conditions d'entreposage et d'expédition. Le cas échéant, identifier le type et la capacité d'exécution de l'équipement utilisé, les zones et les immeubles et les conditions d'expédition et d'entreposage pour le produit fini. Des renseignements additionnels devraient être fournis à la section 3.2.A.1

3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, forme posologique)

Indication des étapes critiques du procédé et de ses contrôles. La sélection et la justification des étapes critiques du processus de fabrication du produit fini doivent être incluses. Les tests et critères d'acceptation conçus pour identifier les étapes critiques du procédé de fabrication et la façon dont ils ont été contrôlés doivent être décrits.

Produits intermédiaires. De l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doit être fournie.

3.2.P.3.5 Validation ou évaluation du procédé de fabrication (nom, forme posologique)

Un sommaire des études de validation et d'évaluation du procédé doit être fourni.

Remarque : Au Canada, les rapports complets de validation pourraient être exigés durant le processus d'examen de la présentation. Dans ce cas, ils devraient être soumis dans la présente section.

L'information fournie doit étayer le processus de fabrication en vigueur, proposé pour un usage commercial, et inclure les résultats de tests en cours de processus et les données issus de lots de fabrication pertinents pour démontrer qu'il y a uniformité des rendements et de la production, ainsi que du degré de pureté. Un sommaire de l'étude de validation pour l'intégrité et le nombre de réutilisations des membranes doit être fourni, dont des données pour démontrer l'uniformité dans la qualité et l'innocuité du produit fini.

Le caractère adéquat de toute procédure de retraitement et les critères d'acceptabilité du retraitement de tout intermédiaire du produit fini doivent faire l'objet d'une discussion.

Il est également nécessaire de fournir de l'information sur l'innocuité virale du produit, selon le cas, par exemple pour les produits dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.

3.2.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme posologique)

3.2.P.4.1 Spécifications (nom, forme posologique)

Fournir de l'information sur les spécifications pour toutes les substances autres que la substance médicamenteuse employées dans la formulation.

3.2.P.4.2 Méthodes analytiques (nom, forme posologique)

Description ou renvoi à la documentation scientifique pour les méthodes utilisées pour contrôler ces substances.

3.2.P.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, forme posologique)

Indiquer les méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité des substances employées dans la formulation du produit final.

3.2.P.4.4 Justification des spécifications (nom, forme posologique)

Inclure de l'information sur toutes les substances utilisées pour formuler le produit final.

3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme posologique)

Fournir de l'information sur la source, l'origine, la description des tests de qualité effectués, les spécifications, la détection d'agents adventifs et les données sur l'innocuité virale.

3.2.P.4.6 Excipients novateurs (nom, forme posologique)

Pour tout excipient novateur, dont les adjuvants, les agents de conservation et de stabilisation utilisés pour la première fois dans un vaccin à usage humain ou pour une nouvelle voie d'administration, tous les renseignements sur la fabrication, la caractérisation et le contrôle doivent être soumis dans la section 3.2.A.3 selon le format CTD pour la substance médicamenteuse ou le produit fini avec renvois à la partie 3.2.A.3 de la présente section. Des renvois aux rapports d'études non cliniques (Module 4) et aux rapports d'étude cliniques (Module 5) qui appuient l'innocuité d'un nouvel excipient doivent également être établis dans cette section.

3.2.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme posologique)

3.2.P.5.1 Spécifications (nom, forme posologique)

Indiquer les spécifications du produit fini.

3.2.P.5.2 Méthodes analytiques (nom, forme posologique)

Information sur les méthodes analytiques utilisées pour le contrôle de la qualité du produit fini. Les méthodes non liées aux pharmacopées, des sommaires ou des références pourraient être acceptés (p. ex. quand des méthodes liées aux pharmacopées ne sont pas disponibles ou inappropriées et que des méthodes maison adéquatement validés sont utilisées). D'autres renseignements pourraient également être demandés.

3.2.P.5.3 Validation méthodes analytiques (nom, forme posologique)

Inclure de l'information sur la validation des méthodes analytiques du produit fini, dont les données expérimentales.

3.2.P.5.4 Analyses de lots (nom, forme posologique)

La description des lots et les résultats analytiques des lots doivent être fournis. Cette description devrait inclure le numéro du lot, son échelle de production, sa date de fabrication, son site de production, son procédé de fabrication et son utilisation.

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés (nom, forme posologique)

Le cas échéant, selon la méthode utilisée pour fabriquer le vaccin dont on demande l'homologation.

3.2.P.5.6 Justification des spécifications (nom, forme posologique)

Fournir une justification des spécifications proposées pour le produit fini.

3.2.P.6 Étalons ou matériels de référence (nom, forme posologique)

Fournir de l'information sur les étalons ou matériels de référence utilisés pendant les tests pour contrôler le produit fini.

3.2.P.7 Système de contenant fermeture (nom, forme posologique)

Décrire en détail le type et la forme des systèmes de contenant fermeture du produit pharmaceutique, dont les matières à partir desquels ils sont faits et leurs spécifications de qualité.

3.2.P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

3.2.P.8.1 Sommaire de la stabilité et conclusion (nom, forme posologique)

Soumettre l'étude sur la stabilité qui respecte la législation de chaque pays, dont le protocole de l'étude, les méthodes d'analyse, une description détaillée du système de contenant fermeture pour le produit évalué, les conditions d'entreposage (telles que

température et humidité relative), le sommaire des résultats pour au moins trois lots de produit fini préparés à partir de différents lots de substance médicamenteuse, les conclusions et la durée de conservation proposée.

Il importe de fournir des études additionnelles sur la stabilité du vaccin à des étapes intermédiaires du processus de fabrication qui exigent des températures autres que la température d'entreposage, des études sur des températures expérimentales, la photosensibilité ou d'autres spécifications, selon le type de vaccin, évaluées pour au moins trois lots.

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement par rapport à la stabilité (nom, forme posologique)

Indiquer le programme de stabilité ou les engagements à respecter une fois que le vaccin sera sur le marché, dont le nombre de lots qui sera ajouté à l'étude chaque année et les tests à effectuer. Ces résultats doivent être envoyés régulièrement, pour mettre à jour l'information sur la stabilité du vaccin évalué.

3.2.P.8.3 Données sur la stabilité (nom, forme posologique)

Inclure les résultats complets de chaque lot évalué pendant des études de stabilité.

Le cas échéant, des essais de dégradation accélérée doivent être soumis dans cette section.

3.2.A Annexes

Certaines annexes peuvent être considérées facultatives par certaines autorités.

3.2.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)

Cette section doit faire partie des présentations de vaccins à Santé Canada

Un diagramme qui illustre le déroulement de la production, dont la circulation du matériel, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires relativement aux aires de fabrication, et de l'information sur les aires adjacentes liées à la protection et au maintien de l'intégrité du vaccin doivent être fournis. Il faut également fournir l'information sur tous

les produits préparés ou manipulés dans les mêmes zones que le produit pour lequel on demande l'homologation. Décrire les procédures en place pour éviter la contamination croisée de l'équipement et des aires de travail.

3.2.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme posologique, fabricant)

Cette section doit faire partie des présentations de vaccins à Santé Canada.

Des renseignements additionnels et détaillés sur l'évaluation de l'innocuité du produit relativement aux agents adventices d'origine virale et non virale doivent être présentés.

3.2.A.3 Excipients

Cette annexe est *requis*, le cas échéant.

Excipients novateurs – Pour tout excipient novateur, dont les adjuvants, agents de conservation et agents de stabilisation utilisés pour la première fois dans un vaccin à usage humain ou pour une nouvelle voie d'administration, il faut en confirmer la qualité, l'innocuité et le caractère adéquat pour l'utilisation dans cette annexe. Cette section doit être fournie selon le format CTD pour la substance médicamenteuse ou le produit fini décrit dans ce document. Des renvois aux rapports d'études non cliniques (Module 4) et aux rapports d'étude cliniques (Module 5) qui appuient l'innocuité d'un nouvel excipient doivent également être faits dans cette section.

Autres excipients – Tout renseignement détaillé sur une substance médicamenteuse ou un produit fini nécessaire pour appuyer la qualité, l'innocuité, l'adéquation et l'aptitude à l'approbation de tout excipient (autre que novateur) non officinal et de tout excipient d'origine humaine ou animale doit aussi être fourni dans cette section.

3.2.R Renseignements régionaux

Toute substance médicamenteuse additionnelle ou tout renseignement sur un produit fini propre à une région doit être fourni dans cette section de la demande. Les demandeurs doivent consulter les lignes directrices appropriées ou les autorités réglementaires régionales pour de plus amples renseignements.

3.2.R.1 Documentation de production

3.2.R.1.1 Documentation de la production de lots (nom, forme posologique, fabricant)

Documentation de la production pour environ 3 à 5 lots de produit fini fabriqués en séquence ou désignés pour démontrer l'uniformité de la production pour chaque site ou établissement de production doivent être fournies.

Au Canada, ces dossiers doivent être fournis sur demande.

3.2.R.2 Dispositifs médicaux (nom, forme posologique)

Pour un vaccin fourni avec un dispositif médical, une description du dispositif, dont son utilisation, son fabricant, et la confirmation qu'il a fait l'objet d'un avis ou que son utilisation a été approuvée par Santé Canada doivent être fournies.

3.2.R.3 Documentation sur la relâche des lots (nom, forme posologique)

Le format proposé pour le protocole de relâche des lots à être soumis pour la mise en circulation réglementaire, dont le certificat d'analyse pour la substance médicamenteuse ou le produit fini, ainsi que le certificat de sécurité pour tout excipient biologique utilisé, le cas échéant (p. ex. la certification d'un lot de plasma) doit être fourni. Le document doit comprendre le nom et le titre du délégué fondé de pouvoir pour relâcher les lots.

3.2.R.4 Rapport annuel sur les produits biologiques

Au Canada, le Rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB) doit être présenté dans cette section. Les promoteurs souhaitant obtenir un complément d'information doivent consulter la 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) de Santé Canada.

Au Canada, lorsque le Rapport annuel de produit biologique (RAPB) est soumis sous forme d'un document unique, il doit être classé dans cette section. Pour des directives supplémentaires, veuillez vous référer au document « Préparation des activités de réglementation des drogues en format Electronic Common Technical Document ». Les promoteurs

peuvent aussi consulter la ligne directrice de Santé Canada **Programme de mise en circulation des lots de drogues visées à l'Annexe D (produits biologiques) pour plus d'information.**

3.3 Références bibliographiques

Module 4. Rapports d'études non cliniques

Les études non cliniques doivent respecter la ligne directrice intitulée *Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines* de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), tirée de la série de rapports techniques de l'OMS numéro 927, 2005, ou la version la plus récente. De plus, les vaccins qui contiennent des adjuvants doivent respecter la ligne directrice *Guidelines on the Nonclinical Evaluation of Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines* de l'OMS. De plus amples renseignements sur la rédaction de cette section se trouvent dans le document ICH M4S (R2).

4.1 Table des matières du Module 4

Cette table des matières n'est requise pour la version papier du CTD; il n'y a donc pas de document requis pour l'eCTD.

4.2 Rapports des études

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire

Une étude pharmacodynamique pour un vaccin est habituellement menée pour évaluer l'immunogénicité du vaccin ou, lorsque des modèles animaux adéquats sont disponibles, la capacité d'un vaccin de conférer une protection. De plus, une étude pharmacodynamique peut également comprendre la pharmacologie d'un vaccin avec adjuvant pour fournir la preuve requise de la nécessité d'ajouter un adjuvant.

4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire

Une étude pharmacodynamique secondaire n'est habituellement pas réalisée pour un vaccin.

4.2.1.3 Pharmacologie et innocuité

Le but d'une étude pharmacologique d'innocuité consiste à évaluer les effets du vaccin candidat sur les fonctions vitales. Si elles ne sont habituellement pas requises pour les vaccins, des études d'innocuité pharmacologiques peuvent être recommandées par l'ARN dans certains

cas. Par exemple, si des données d'études non cliniques ou cliniques suggèrent que le vaccin avec adjuvant peut avoir des effets sur les fonctions physiologiques (p. ex. : les systèmes nerveux central, respiratoire et cardiovasculaire, la fonction rénale et la température corporelle) autres que celles du système immunitaire, des études d'innocuité pharmacologiques doivent être incorporées au programme d'évaluation de l'innocuité.

4.2.1.4 Pharmacodynamie des interactions médicamenteuses

L'étude des interactions médicamenteuses n'est habituellement pas réalisée pour un vaccin.

4.2.2 Pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique n'est habituellement pas réalisée pour un vaccin; cependant, des études de biodistribution peuvent s'appliquer à l'évaluation de formulations de vaccins qui contiennent de nouveaux adjuvants ou des vecteurs vivants recombinants viraux ou de bactériens. La faisabilité de ces études doit être évaluée au cas par cas.

Si des études pharmacocinétiques sont effectuées, les rapports d'études doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous.

4.2.2.1 Méthodes d'analyse et rapports de validation (si des rapports distincts sont disponibles)

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Pharmacodynamie des interactions médicamenteuses (non cliniques)

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicité d'une dose unique

Des études de toxicité d'une dose unique de la version finale de la formulation du vaccin, lesquelles sont surtout applicables aux médicaments chimiques à petites molécules, ne sont habituellement pas requises pour un vaccin. Les effets aigus de l'administration d'un vaccin peuvent également être suivis dans des études de toxicité de doses répétées si elles sont bien conçues (p. ex., si l'évaluation est menée après l'administration de la première dose). Par ailleurs, les effets aigus peuvent être évalués dans une étude sur une dose individuelle, dans le cadre d'une étude de tolérance locale.

4.2.3.2 Toxicité de doses répétées

De l'information doit être fournie pour justifier le format de l'étude (comme le nombre d'animaux par groupe), le modèle d'animal utilisé (comme l'espèce, l'âge, la dose et la voie d'administration) et les paramètres contrôlés.

4.2.3.3 Génotoxicité

Une étude de génotoxicité n'est habituellement pas requise pour les vaccins; toutefois, elle peut l'être si la formulation du vaccin comprend une composante comme un nouvel adjuvant incluant une nouvelle entité chimique.

Si des études de génotoxicité sont effectuées, des rapports doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous.

4.2.3.3.1 *In vitro*

4.2.3.3.2 *In vivo* (évaluations toxicocinétiques à l'appui)

4.2.3.4 Cancérogénicité (dont la toxicocinétique)

L'étude de cancérogénicité n'est habituellement pas requise pour les vaccins; toutefois, elle peut l'être si la formulation du vaccin comprend une composante comme un nouvel adjuvant incluant une nouvelle entité chimique.

Si des telles études sont effectuées, des rapports doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous.

4.2.3.4.1 *Études à long terme (ne font pas partie d'études de toxicité de doses répétées ou de pharmacocinétique)*

4.2.3.4.2 Études à court ou à moyen terme (ne font pas partie d'études de toxicité de doses répétées ou de pharmacocinétique)

4.2.3.4.3 Autres études

4.2.3.5 Toxicité reproductive et développementale

Des études de toxicité développementale ne sont habituellement pas nécessaires pour des vaccins à indication pédiatrique. Toutefois, si la population cible du vaccin comprend des femmes enceintes et des femmes en âge de procréer, des études de toxicité développementale devraient être envisagées, sauf si un argument valable sur les plans scientifique et clinique est présenté par le fabricant pour montrer que la tenue de telles études n'est pas nécessaire.

Si des études de toxicité reproductive et développementale sont effectuées, les rapports doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous.

4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce

4.2.3.5.2 Développement embryofœtal

4.2.3.5.3 Développement prénatal et post-natal du nourrisson, dont la fonction maternelle

4.2.3.5.4 Études où les petits (jeunes animaux) reçoivent une dose ou sont évalués

4.2.3.6 Tolérance locale

L'évaluation de tolérance locale doit faire partie d'une étude de toxicité d'une dose répétée ou d'une étude indépendante.

4.2.3.7 Autres études de toxicité (le cas échéant)

Si d'autres études de toxicité ont été effectuées, des rapports doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous.

4.2.3.7.1 Antigénique

4.2.3.7.2 Immunotoxicité

4.2.3.7.3 Études des mécanismes (si elle ne figure pas ailleurs)

4.2.3.7.4 Dépendance

4.2.3.7.5 Métabolites

4.2.3.7.6 Impuretés

4.2.3.7.7 Autres études

4.3 Références bibliographiques

Module 5. Rapports d'études cliniques

Les promoteurs peuvent consulter la version la plus récente du document « *Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations* » de l'OMS. Les recommandations de l'OMS applicables à un vaccin en particulier doivent également prises en compte, ainsi que d'autres lignes directrices réglementaires nationales et internationales. Des renseignements additionnels sur la préparation de cette section se trouvent dans le document ICH M4E.

Les essais cliniques chez les humains sont habituellement classés en trois phases, soit les phases I, II et III. Dans certains pays, une approbation réglementaire officielle est requise pour entreprendre l'une ou l'autre de ces études. Cette approbation prend différentes formes dans différents pays [p. ex., une demande de nouvelle drogue expérimentale (IND) aux États-Unis et un certificat d'essai clinique ou une exemption d'essai clinique (CTX) au Royaume-Uni]. Ces exigences s'ajoutent à une approbation éthique requise pour les essais cliniques dans tous les pays. Toutes les études comportant des sujets humains doivent faire l'objet d'un examen de l'éthique adéquat, en conformité avec la Déclaration d'Helsinki.

Une demande d'essai clinique (DEC) est requise pour les études menées au Canada. Les promoteurs doivent consulter la Partie C, Division 5 du Règlement sur les aliments et drogues et la Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques de Santé Canada pour en savoir davantage. Avant d'envoyer une DEC, on invite le promoteur à demander une réunion préalable à la DEC pour demander les commentaires de Santé Canada sur des questions scientifiques, de qualité, cliniques et autres enjeux réglementaires à une étape appropriée de développement du produit.

Les études de phase I portent principalement sur l'innocuité. L'essai initial d'un vaccin est mené sur de petits nombres (environ 20) d'adultes en santé pour tester l'innocuité d'un vaccin, sa tolérabilité, et, le cas échéant, des paramètres de laboratoire clinique et immunologiques.

Les études de phase II rassemblent un nombre accru de sujets et visent à fournir des renseignements de base sur la capacité du vaccin d'induire l'effet désiré (normalement, une réponse immunitaire spécifique) au sein de la population cible, et sur sa sécurité générale.

Pour évaluer adéquatement l'efficacité de la protection et l'innocuité d'un vaccin, des essais cliniques élargis de phase III sont requis. Les essais cliniques de phase III sont des études pivot sur lesquels repose la décision d'accorder la licence ou non. Des données suffisantes doivent donc être collectées afin de démontrer qu'un nouveau produit est sécuritaire et efficace aux fins prévues.

Idéalement, au début du stade de développement de la phase III, un vaccin devrait avoir été entièrement caractérisé et le procédé de fabrication, les spécifications et les méthodes d'analyses associées à la relâche des lots établis. En effet, des données supplémentaires pourraient être exigées pour appuyer des changements aux paramètres associés à la qualité effectués en post-phase III.

Une demande d'homologation peut être soumise à un ARN sur la base des données des essais de la phase III, et, si elle est approuvée, le vaccin devient disponible sur le marché dans le pays en question.

La structure du programme de développement clinique doit être adaptée au type de vaccin et à sa teneur en antigène. Par exemple, l'évaluation clinique d'un vaccin qui ne contient que des antigènes nouveaux pourrait donc différer grandement de celle d'un vaccin qui contient un ou plusieurs antigènes déjà évalués. De plus, on doit tenir compte de tels facteurs pour déterminer, par exemple, si des essais de protection clinique sont requis, s'ils sont réalisables ou non ou si une approbation peut raisonnablement reposer sur uniquement des données d'immunogénicité. Dans tous les cas, il revient au demandeur de justifier le contenu et la structure du programme de développement clinique. Des réunions préalables à la demande avec des autorités de réglementation peuvent contribuer à ce que le contenu du dossier de données final soit plus susceptible d'être accepté.

5.1 Table des matières du Module 5

Cette table des matières n'est requise pour la version papier du CTD; il n'y a donc pas de document requis pour l'eCTD.

5.2 Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableaux

Une liste sous forme de tableaux de toutes les études cliniques et des renseignements connexes doit être fournie (p. ex., le type d'étude, son identifiant, l'emplacement de son

rapport dans la demande, ses objectifs, sa conception et son type de contrôle, le régime posologique, la voie d'administration, le nombre et le type de sujet, son statut). L'ordre de la liste des études devrait suivre celui décrit dans la section 5.3 ci-dessous.

5.3 Rapports d'études cliniques

Les rapports d'études cliniques devraient être présentés dans les sections pertinentes ci-dessous. De plus amples renseignements sur la structure et le contenu du rapport d'études cliniques se trouvent dans la ligne directrice ICH E3.

5.3.1 Rapports sur des études biopharmaceutiques

Des études biopharmaceutiques ne sont en général pas effectuées pour des vaccins. Lorsque des études d'immunogénicité ont été effectuées, les rapports sur les résultats des essais bio-analytiques devraient être fournis à la section 5.3.5.

5.3.1.1 Rapports d'étude de biodisponibilité

5.3.1.2 Biodisponibilité comparative et rapports d'études de bioéquivalence

5.3.1.3 Rapports d'étude de corrélation *in vitro* – *in vivo*

5.3.1.4 Rapports sur les méthodes de bioanalytiques et analytiques pour les études chez les humains

Cette section est requise pour les vaccins et doit comprendre des rapports de validation pour tous les essais utilisés pour évaluer l'immunogénicité des vaccins dans des essais cliniques.

5.3.2 Rapports d'études reliées à la pharmacocinétique au moyen de matériel biologique humain

Ces rapports ne sont en général pas établis pour des vaccins.

5.3.2.1 Rapports d'études sur la liaison à des protéines plasmatiques

5.3.2.2 Rapports d'études sur le métabolisme hépatique et sur les interactions médicamenteuses

5.3.2.3 Rapports d'étude sur d'autres types de matériel biologique humain

5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques (PK) humaines

Ces études ne sont en général pas effectuées pour des vaccins.

5.3.3.1 Rapports d'études PK sur des sujets en santé et d'études initiales de tolérabilité

5.3.3.2 Rapports d'études PK des patients et d'études initiales de tolérabilité

5.3.3.3 Rapports d'étude PK des facteurs intrinsèques

5.3.3.4 Rapports d'étude PK des facteurs extrinsèques

5.3.3.5 Rapports d'étude PK sur la population

5.3.4 Rapports d'études pharmacodynamiques (PD) humaines

Pour les vaccins, des études d'immunogénicité sont habituellement menées pour appuyer le choix de la dose, le calendrier posologique et la formulation du produit final. Les rapports de ces études doivent être fournis à la section 5.3.5.

5.3.4.1 Rapports d'étude PD et d'études PK/PD sur des sujets sains

5.3.4.2 Rapports d'étude PD et d'études PK/PD sur des patients

5.3.5 Rapports d'étude sur l'efficacité et l'innocuité

Des rapports sur toutes les études cliniques conçues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du vaccin menées par le promoteur (ou disponibles autrement), dont toutes les études terminées et en cours sur le vaccin, pour les indications proposées et non proposées, doivent être fournis dans les sections pertinentes ci-dessous. Cette section devrait inclure les rapports des études d'immunogénicité effectuées pour appuyer le choix de la dose, du calendrier posologique et la formulation du produit final.

Pour les vaccins vivants atténués (viraux ou bactériens, dont les vecteurs vaccinaux), il existe un risque d'infections significatives sur le plan clinique chez leurs récipiendaires ou leurs contacts. Les rapports d'étude clinique qui donnent des renseignements sur l'excrétion, les caractéristiques de réversion et la transmission à des contacts doivent être fournis dans cette section.

5.3.5.1 Rapports d'études sur des études cliniques contrôlées associées à l'indication proposée

Les rapports sur des études cliniques contrôlées doivent être classés selon le type de contrôle, dans l'ordre suivant.

- Contrôle par placebo (pourrait comprendre d'autres groupes de contrôle, comme un comparateur actif ou d'autres doses)
- Contrôle par groupe non traité (non utilisé en général pour les vaccins)
- Contrôle par dose-réponse (sans placebo)
- Contrôle actif (sans placebo)
- Contrôle externe (historique), sans égard au traitement contrôlé

5.3.5.2 Rapports d'étude clinique non contrôlée

Rapports d'études cliniques non contrôlée, p. ex., rapports d'études d'innocuité ouvertes.

5.3.5.3 Rapports d'analyses de données de plus d'une étude

Rapports intégrés d'analyses structurées, de méta-analyses et d'analyses relais.

5.3.5.4 Autres rapports d'étude

Cette section peut comprendre ce qui suit :

- Rapports d'analyses préliminaires d'études pertinentes pour les indications proposées
- Rapports d'études d'innocuité contrôlées non signalées ailleurs
- Rapports d'études contrôlées ou non contrôlées sans lien avec les indications proposées
- Rapports d'études en cours
- Rapports de mise à jour sur l'innocuité pendant le développement

5.3.6 Rapports des suivis post-commercialisation

Les études ou les renseignements pertinents après la mise en marché (dont toute observation d'innocuité pertinente) doivent figurer ici.

Au Canada, le Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) doit faire partie de la section 5.3.6.

5.3.7 Cahiers d'observation des cas et listes individuelles de patients (le cas échéant)

Les cahiers d'observation des cas et les listes de données des patients décrits aux annexes 16.3 et 16.4 de la ligne directrice de l'ICH E3 doivent être insérés dans

cette section, lorsque soumis. Ils doivent être présentés dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et répertoriés par étude.

5.4 Références bibliographiques

Cette section doit comprendre des copies de toutes les références citées dans l'aperçu clinique et des copies des références importantes citées dans le Sommaire clinique ou dans les rapports techniques individuels fournis au Module 5, section 5.3. Une seule copie de chaque référence doit être fournie. Des copies des références qui ne figurent pas aux présentes doivent être immédiatement disponibles sur demande.

3. Coordonnées

Les demandes de renseignements sur les présentations au Canada doivent être dirigées au :

Bureau des affaires réglementaires

(<http://www.hc-sc.gc.ca/contact/dhp-mps/hpfb-dgpsa/bgtd-pbtg-ora-bar-fra.php>)

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

Santé Canada

Téléphone : 613-957-1722

Télécopieur : 613-946-9520

Courriel : dpbtg_bar@hc-sc.gc.ca