



## Avis

Notre référence : 13-105055-393

### **L'adoption de la directive de l'International Conference on Harmonisation (ICH) intitulée: rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques - ICH EC2 (R2), à partir du 1er mars 2013**

À titre d'observateur officiel de l'ICH et de participant actif, Santé Canada [s'engage à adopter<sup>1</sup> et à mettre en œuvre la directive de l'ICH](#). Santé Canada est conscient du fait qu'autres autorités de réglementation ont mis en application la directive de l'ICH E2C (R2): rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) dans leur pays/région. Le département se dirige vers sa mise en application au Canada afin de s'aligner sur les meilleures pratiques internationales et de réduire le fardeau de l'industrie en leur permettant de présenter soit un rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV) ou un RPEAR pour satisfaire aux exigences réglementaires applicables au Canada.

Par le présent avis, Santé Canada informe les parties prenantes qu'à compter du 1<sup>er</sup> mars 2013, le Ministère adopte la directive de l'ICH EC2 (R2) et acceptera les RPPV ou les RPEAR pour vérifier que les exigences réglementaires applicables sont bien respectées. Cet avis annule et remplace l'Avis concernant la mise en œuvre d'un projet pilote de Santé Canada axé sur les risques pour l'examen du cadre réglementaire des Rapports périodiques de pharmacovigilance et l'adoption de la directive de [l'International Conference on Harmonisation \(ICH\) sur la Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de pharmacovigilance relatifs aux médicaments commercialisés - ICH, directive EC2](#) ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis\\_psur-rrp\\_pecr-rppv-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_psur-rrp_pecr-rppv-fra.php)).

#### **1. Cadre réglementaire pour l'examen des RPEAR**

L'article C.01.018<sup>2</sup> du titre 1 du *Règlement sur les aliments et drogues* exige du détenteur d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) qu'il analyse les données sur les effets indésirables du médicament et prépare un rapport de synthèse annuel. Les rapports de synthèse annuels doivent être fournis sur demande à Santé Canada. En outre, le paragraphe C.01.018(4) indique

<sup>1</sup> En adoptant cette directive de l'International Conference on Harmonisation, Santé Canada souscrit aux principes et aux pratiques qui y sont énoncés et s'engage à prendre les mesures nécessaires pour mettre en application les directives dans ses activités de programme de pharmacovigilance.

<sup>2</sup> [http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/page-203.html](http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-203.html)

que le DAMM doit immédiatement prévenir Santé Canada en cas de changements importants concernant les risques et les avantages connus du produit de santé pendant la période visée par le rapport.

À compter de la date de publication du présent avis, Santé Canada acceptera les rapports de synthèse annuels sous la forme d'un RPEAR et avec le contenu indiqué dans la directive de l'ICH EC2 (R2) en vue de respecter les exigences de l'article C.01.018 pour préparer les rapports de synthèse annuels. Santé Canada souhaite que les RPEAR soient préparés selon la date de mise en marché internationale<sup>3</sup> (DMMI) du produit et l'intervalle de temps pour la soumission définies dans la directive de l'ICH EC2 (R2). Soulignons que les DAMM doivent préparer des rapports de synthèse annuels pour chaque produit de santé possédant un numéro d'identification du médicament (DIN) actif. Toutefois, ces rapports ne devront être fournis que sur demande à Santé Canada.

En vertu du cadre réglementaire actuel concernant les rapports de synthèse annuels, Santé Canada pourra demander des renseignements supplémentaires au cas par cas ou dans le cadre du suivi de l'examen des RPEAR.

## **2. Objectifs de l'examen des RPEAR à Santé Canada**

---

Les objectifs de l'adoption de l'ICH E2C (R2) et la revue de RPEAR, inclus :

- évaluation en cours des nouveaux et cumulatifs renseignements pouvant avoir des répercussions sur le profil risques-avantages du produit;
- soutenir l'approche axée sur le cycle de vie relativement à la vigilance des produits;
- renforcer le lien entre l'évaluation des risques et les mesures prises pour minimiser les risques;
- harmoniser la vigilance des produits avec les pratiques exemplaires internationales;
- réduire le fardeau de l'industrie que cela créerait si les DAMM devaient produire des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (RPPV) pour Santé Canada en plus des RPEAR pour d'autres instances.

## **3. Éventail des produits couverts par les RPEAR**

---

Les RPEAR s'appliquent notamment aux produits suivants :

- produits pharmaceutiques;
- produits biologiques;
- produits biotechnologiques;
- produits radiopharmaceutiques;

---

<sup>3</sup> Date d'autorisation de mise en marché pour tout produit contenant une quelconque substance active autorisée pour toute entreprise dans le monde.

- vaccins préventifs;
- vaccins thérapeutiques.

#### **4. Transition vers les RPEAR**

---

À compter du 1<sup>er</sup> mars 2013, les DAMM devront soumettre des rapports de synthèse annuels sous la forme de RPEAR lorsque Santé Canada le leur demandera. Santé Canada continuera aussi d'accepter des rapports de synthèse annuels sous la forme de rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV), tel qu'il est indiqué dans la section 5 du *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés*. Tous les documents d'orientation de Santé Canada concernant les RPPV seront mis à jour à l'avenir pour refléter les exigences et l'approche en vigueur.

Veillez respecter les procédures indiquées dans le présent avis jusqu'à nouvel ordre.

#### **5. Aviser Santé Canada d'un changement important concernant les risques et les avantages connus du produit de santé**

---

Conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* concernant la préparation du rapport de synthèse annuel, si le DAMM arrive à la conclusion qu'il y a un changement important concernant les risques et les avantages connus du produit de santé, il doit en informer immédiatement Santé Canada par écrit (vous trouverez les coordonnées de Santé Canada dans l'annexe A.4). Il peut s'agir d'un changement important dans la fréquence ou la gravité d'un risque connu ou encore de la détermination d'un risque jusqu'alors inconnu.

L'avis devra comprendre le rapport de synthèse annuel le plus récent, qui sera présenté sous la forme d'un RPPV ou d'un RPEAR, ainsi qu'une lettre d'accompagnement expliquant que ces renseignements sont soumis en vertu des exigences en matière de reddition de compte précisées au paragraphe C.01.018(4).

#### **6. Lettre d'accompagnement du RPPV/RPEAR**

---

Tous les RPPV et RPEAR doivent comprendre une lettre d'accompagnement en format électronique et papier (voir l'annexe A). Cette lettre d'accompagnement doit indiquer le type de document soumis (RPPV ou RPEAR) ainsi que la raison de la soumission [par exemple (p. ex.), en cas de changement important concernant les risques et les avantages connus du produit de santé, de demande de RPPV-c ou de RPEAR-c, de présentation périodique, spéciale ou volontaire de RPPV/RPEAR]. Tous les RPPV et RPEAR doivent être accompagnés d'une liste de vérification électronique du rapport de synthèse annuel (voir les annexes A.2 et A.3).

**Veillez consulter les annexes ci-dessous pour connaître les directives concernant la présentation de RPPV et de RPEAR à Santé Canada :**

Annexe A : Instructions pour soumettre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (RPPV) et les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) en format électronique

Annexe B. Liste de vérification du rapport de synthèse annuel (qu'il soit sous la forme d'un RPPV ou d'un RPEAR)

## **Annexe A : Instructions pour soumettre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (RPPV) et les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) en format électronique**

### **A.1 Exigences générales**

Les RPPV et les RPEAR doivent être soumis à Santé Canada en format électronique sur CD ou DVD. **Aucune version papier ne doit être envoyée.** Les documents électroniques seront téléchargés sur l'outil de visualisation de Santé Canada et seront ainsi immédiatement accessibles au personnel de Santé Canada participant à l'examen de l'activité de réglementation/soumission. Cela améliorera la gestion des dossiers et assurera l'authenticité, l'intégrité, la disponibilité, la traçabilité et la non-répudiation des données.

Tous les RPPV et RPEAR devront être soumis avec une lettre d'accompagnement en format électronique **et** papier indiquant le type de soumission (RPPV, RPEAR, RPPV-c, RPEAR-c) ainsi que la raison de la présentation :

- changement important concernant les risques et les avantages connus du produit de santé;
- RPPV/RPEAR VOLONTAIRE - renseignements non sollicités;
- RPPV/RPEAR PÉRIODIQUE REQUIS - présentation sollicitée par Santé Canada (p. ex., suivi ou engagement à autoriser ultérieurement le Plan de gestion du risque [PGR]);
- RPPV/RPEAR SPÉCIAL REQUIS - soumis comme demande ponctuelle; effectué soit par l'examen préalable à la mise en marché de la direction examinant l'activité de réglementation/ soumission associée ou par la DPSC (le nom du demandeur doit être indiqué dans la lettre d'accompagnement);

Tous les RPPV/RPEAR doivent aussi être accompagnés d'une liste de vérification électronique du rapport de synthèse annuel (voir les annexes A.2 et A.3).

Remarque : le **RPPV-c/RPEAR-c** est soumis pour appuyer l'exécution d'un Avis de conformité avec conditions (AC-c).

Santé Canada encourage les DAMM à soumettre les RPPV/RPEAR en format PDF (1.4 à 1.7). Les documents en format PDF doivent avoir été créés à partir de documents électroniques d'origine plutôt que de documents numérisés, sauf si les documents d'origine n'existent pas en format électronique ou si une signature est requise. Il importe également de bien faire la mise en signet des documents PDF. Voici les bonnes pratiques recommandées pour la mise en signet :

- Les documents de dix pages ou plus doivent être marqués de signets.
- Les signets sont équivalents à la table des matières du document, ils doivent être organisés comme tels et ne doivent pas inclure le niveau de soumission (activité de réglementation).
- Les sections, sous-sections, tableaux, figures et annexes doivent tous être marqués de signets.

- Un trop grand nombre de niveaux de signets est inefficace; dans la plupart des cas, quatre niveaux de signets suffisent :

1 Titre

1.1 Sous-titre

1.1.1 Sous-sous-titre

1.1.1.1 Sous-sous-sous-titre

Santé Canada reconnaît que les signets sont générés automatiquement à partir des titres du document; néanmoins, il recommande d'en utiliser le moins possible.

### **A.1.1 Structure et contenu des dossiers**

Le contenu du support électronique doit être classé en dossiers. **Les fichiers soumis par voie électronique ne doivent pas être compressés en format zip ou protégés par un mot de passe.**

- À l'exception de l'extension de fichier, la convention d'appellation des fichiers au sein de chaque dossier est laissée aux soins du DAMM. Toutefois, Santé Canada recommande de donner un titre aussi court et significatif que possible aux fichiers.
- L'ICH exige que le nom des fichiers ne dépasse pas 64 caractères, extension de fichier incluse. Reportez-vous à *Electronic Common Technical Document Specification* (version 3.2), « Name », aux pages 2 à 5 de l'ICH.

### **A.1.2 Supports de présentation de données électroniques**

Les supports acceptés pour soumettre un document électronique dans le cadre d'activités de réglementation/ soumission sont les suivants :

- CD inscriptibles (CD-R) conformes à la norme Joliet;
- Disques numériques polyvalents à accès aléatoire (DVD-RAM) conformes à la norme d'Universal Disk Format (UDF);
- Disques numériques polyvalents enregistrables (DVD+R/-R) formatés selon la norme d'Universal Disk Format (UDF);
- Lecteur Universal Serial Bus Version 2.0 [Universal Serial Bus (USB) 2.0].

Il s'agit des formats actuellement acceptés. Communiquez avec le Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>) pour connaître les autres formats acceptables au moment du dépôt de la demande. Se reporter aux coordonnées complètes ci-dessous.

Les supports ne doivent pas être protégés par des mots de passe.

Les DAMM doivent fournir tous les documents sur un seul disque ou lecteur. Il n'est pas nécessaire de fournir des copies.

Tous les supports doivent être étiquetés. Les étiquettes figurant sur le disque ou le lecteur doivent comporter les renseignements suivants :

- Nom du DAMM et marque nominale;
- Identificateur eCTD (*le cas échéant*);
- Numéro de séquence (*le cas échéant*);
- « Protégé B »<sup>4</sup>;
- Certification d'exemption de virus, le logiciel utilisé pour détecter les virus, et la date du ou des fichiers de définition des virus;
- Mois et année du dépôt de la demande.

Après avoir gravé le CD ou le DVD ou transféré les données sur un lecteur USB, les DAMM doivent s'assurer que **tous** les fichiers peuvent être ouverts et qu'ils ne sont pas corrompus.

Conformément aux documents publiés sur le site Web de Santé Canada, il existe actuellement deux formats acceptables que les DAMM peuvent utiliser pour soumettre des documents dans le cadre d'activités de réglementation/ soumissions relatives aux RPPV/RPEAR.

- Format électronique eCTD;
- Format électronique autre que le format eCTD.

## **A.2 Exigences relatives au format eCTD**

Les RPPV/RPEAR peuvent être soumis en format eCTD. La liste de vérification du rapport de synthèse annuel (annexe B) doit être soumise comme élément leaf sous le titre *m1-2-3-formulaires-de-certification-et-d'attestation* et le RPEAR doit être soumis comme élément leaf sous le titre *m5-3-6-rapport-périodique-de-pharmacovigilance-expérience*. La convention d'appellation utilisée pour les fichiers leaf est laissée aux soins du DAMM; toutefois, des noms significatifs doivent être choisis.

Lors de la compilation d'activité réglementaire en format eCTD en utilisant la version 2.2 du schéma du module 1 canadien, le promoteur doit utiliser "PSUR-PV" comme type d'activité réglementaire.

Veillez-vous reporter au document intitulé *Ébauche de la ligne directrice : Préparation d'activités de réglementation des drogues en format électronique Common Technical Document*

---

<sup>4</sup> Le statut protégé sert à désigner les renseignements dont la divulgation sans autorisation risque vraisemblablement de porter préjudice à des intérêts privés. La mention protégé B est utilisée en cas de degré de préjudice potentiel moyen. Voir à ce sujet la *Politique du gouvernement sur la sécurité* (Juillet 2009), Section 10.6, « Identification des biens ». La politique est disponible à l'adresse suivante : <http://www.tbs-sct.gc.ca/pol/doc-fra.aspx?id=12322>.

(eCTD) pour obtenir de plus amples renseignements concernant les activités de réglementation/soumissions en format eCTD.

### **A.3 Exigences relatives au format autre que le format eCTD**

Si les RPPV/RPEAR ne sont pas soumis en format eCTD, les DAMM doivent les soumettre dans un format électronique différent de l'eCTD. La liste de vérification du rapport de synthèse annuel doit être classée dans la section intitulée « 1.2.3 Formulaire de certification et d'attestation » et le RPEAR doit être classé dans la section intitulée « 5.3.6 Rapports périodiques de pharmacovigilance-expérience » conformément aux renseignements fournis dans l'annexe D : « Common Technical Document (CTD) Format » du document d'orientation *Préparation d'activités de réglementation des drogues en format Common Technical Document (CTD)*.

### **A.4 Coordonnées**

À compter du 1<sup>er</sup> mars 2013, les DAMM sont tenus de soumettre les RPPV/RPEAR et les renseignements connexes directement au Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-gestion-ressources-operations.html#a4>).

Pour toute demande liée au format électronique, veuillez communiquer avec Santé Canada par courriel à l'adresse suivante :

Courriel : [ereview@hc-sc.gc.ca](mailto:ereview@hc-sc.gc.ca)

Si vous avez des questions et des commentaires au sujet du message ci-dessus, veuillez communiquer avec la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) pour obtenir des précisions. Toutes les demandes de renseignements concernant le présent avis devront comporter la mention « Avis RPEAR- BGRS » en objet.

Courriel : [mhpd\\_dpssc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca)



**Annexe B :**

[Liste de vérification du rapport de synthèse annuel \(qu'il soit sous la forme d'un RPPV ou d'un RPEAR\)](#)

---

**C.01.018.**

- (1) Le fabricant prépare un rapport de synthèse annuel sur les renseignements concernant les réactions indésirables à une drogue et les réactions indésirables graves à une drogue dont il a reçu communication ou a eu connaissance au cours des douze derniers mois.
- (2) Le rapport de synthèse annuel comprend une analyse critique et concise des réactions indésirables à une drogue et des réactions indésirables graves à une drogue.
- (3) Dans le cadre de la préparation du rapport de synthèse annuel, le fabricant évalue, en se fondant sur l'analyse visée au paragraphe (2), si ce qui est connu à propos des risques et avantages associés à la drogue a changé de façon importante durant la période visée par le rapport et fait état de ses conclusions à cet égard dans son rapport.
- (4) Lorsque, dans le cadre de la préparation du rapport de synthèse annuel, le fabricant conclut à un changement important, il en informe sans tarder le ministre par écrit, si ce n'est déjà fait.
- (5) Afin d'évaluer l'innocuité de la drogue et son efficacité, le ministre peut demander par écrit au fabricant de lui présenter l'un ou l'autre des documents suivants, ou les deux :
  - a) les rapports de synthèse annuels;
  - b) les fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues du fabricant.
- (6) Après avoir donné au fabricant la possibilité de se faire entendre, le ministre précise un délai raisonnable, selon les circonstances, pour la présentation des rapports de synthèse annuels ou des fiches d'observation, ou des deux. Le fabricant présente les documents dans le délai imparti.