



**Document d'orientation supplémentaire pour la déclaration et les essais de substances nouvelles selon l'annexe 1 du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* : organismes utilisés en thérapie cellulaire et génique**

**Santé Canada**

**Environnement et Changement climatique Canada**

Décembre 2021

# **Document d'orientation supplémentaire pour la déclaration et les essais de substances nouvelles selon l'annexe 1 du Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes) : organismes utilisés en thérapie cellulaire et génique**

**Objectif :** Le présent document d'orientation supplémentaire vise à compléter les [Lignes directrices pour la déclaration et les essais de substances nouvelles : organismes](#) (les Lignes directrices) et procure des directives précises aux déclarants relativement aux renseignements visés à l'annexe 1 (pour le rejet n'importe où au Canada, y compris les essais cliniques) du [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(organismes\)](#) [le Règlement] en ce qui a trait aux substances biotechnologiques animées qui sont utilisées en thérapie cellulaire et génique et qui sont administrées à des patients humains. Pour de plus amples renseignements sur la procédure de Déclaration de substances nouvelles (DSN) et les obligations réglementaires consécutives à la déclaration, veuillez consulter les sections 9 et 10 des Lignes directrices.

Le présent document fournit seulement une orientation. Il ne remplace ni ne modifie d'aucune façon la [Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#) [la Loi] ou le [Règlement](#). En cas d'incompatibilité entre le texte du présent document et celui de la [Loi](#) ou du [Règlement](#), la [Loi](#) et le [Règlement](#) ont préséance.

## **1. ORIENTATION GÉNÉRALE**

### **1.1 Obligations réglementaires découlant de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) et de la Loi sur les aliments et drogues**

Les obligations découlant de la [Loi](#) sont indépendantes de toute obligation que la déclarant peut avoir en vertu de la [Loi sur les aliments et drogues](#). Les renseignements exigés par le [Règlement](#) doivent être fournis au Programme des substances nouvelles (SN) aux fins de l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine sous le régime de la [Loi](#).

Le Programme des SN a maintenant accès aux demandes d'essais cliniques (DEC) ou aux présentations de drogue nouvelle (PDN) soumises à la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada. S'il y a chevauchement entre les renseignements et données fournis dans une DEC et les renseignements et données exigés dans une DSN, le déclarant doit simplement inclure des renvois vers la DEC dans les sections pertinentes de la DSN. Lorsqu'une DEC est citée en référence, il faut s'assurer d'indiquer les sections et les numéros de page correspondants de la DEC.

Pour obtenir des renseignements généraux sur les obligations réglementaires liées à la [Loi sur les aliments et drogues](#) et au [Règlement sur les aliments et drogues](#), veuillez communiquer avec la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada ([hc.brdd.dgo.inquiries.sc@canada.ca](mailto:hc.brdd.dgo.inquiries.sc@canada.ca) ou 613-863-8405).

### **1.2 Format de la Déclaration de substances nouvelles**

Dans une DSN, les renseignements à fournir devraient idéalement être présentés sous la forme de questions et réponses : indiquer clairement la nature des renseignements exigés, puis inscrire la réponse. Il ne suffit pas de simplement citer un document ou de rédiger un énoncé non étayé. Il faut plutôt fournir une réponse écrite, étayée par la citation d'un article, d'une recherche documentaire ou de données, selon le cas. Pour certaines exigences, il est possible de fournir des énoncés types, selon la

description du tableau ci-dessous (voir l'explication du paragraphe 1.3. Énoncé général, ci-dessous). Il faut joindre toute documentation à l'appui de la DSN.

### **1.3 Énoncé général**

Dans certains cas, il est possible de copier l'énoncé général (fourni en italique à la section 2, Exigences relatives aux renseignements techniques, ci-dessous) dans le formulaire de DSN pour répondre à une exigence en matière de renseignements. Il n'est alors pas nécessaire de fournir les résultats d'une recherche documentaire ou une demande de dérogation.

Lorsque les renseignements exigés comprennent des données d'essai, un énoncé général ne suffit pas et une demande de dérogation est exigée (voir les Lignes directrices pour en savoir plus sur la façon de présenter une demande de dérogation).

### **1.4 Sections d'intérêt des Lignes directrices**

Les sections suivantes des Lignes directrices contiennent de l'information pertinente sur la déclaration de substances utilisées en thérapie cellulaire et génique :

- Organisme substitut (Sections 4.1; 4.2.7.1 and 7.3.2)
- Recherche de la documentation (Section 4.1)
- Demande de dérogation (Section 5)
- Consultation avant la déclaration (CAD) (Section 6): Il est fortement recommandé de demander une réunion de CAD en communiquant avec le Programme des SN ([eccc.substances.eccc@canada.ca](mailto:eccc.substances.eccc@canada.ca)).
- Fin anticipée de la période d'évaluation (Section 9.2.5): Le Programme des SN fera tout en son pouvoir pour faire correspondre la période d'évaluation des substances de thérapie cellulaire et génique utilisées dans un essai clinique et la période d'évaluation de 30 jours de la DEC, en raccourcissant la période d'évaluation de 120 jours à 30 jours.

## **2. EXIGENCES RELATIVES AUX RENSEIGNEMENTS TECHNIQUES**

Cette section explique les exigences relatives aux renseignements techniques applicables aux micro-organismes qui sont des substances à base de cellules humaines, des substances non répliquatives et des substances répliquatives utilisées en thérapie cellulaire et génique. Les conseils relatifs à chacun seront présentés dans des chapitres individuels.

### **2.1 Classification des substances**

#### **2.1.1. Substances à base de cellules humaines (modifiées ou non modifiées)**

Les substances à base de cellules humaines comprennent les substances suivantes utilisées en thérapie cellulaire :

- cellules humaines non modifiées cultivées, ou
- cellules humaines génétiquement modifiées qui sont porteuses d'un vecteur non répliquatif ou incapable de réplification, ou qui ne contiennent aucun vecteur. Pour les cellules humaines génétiquement modifiées porteuses d'un vecteur répliquatif, consulter la section 2.1.3 (Substances répliquatives).

Prendre note : il n'est pas nécessaire de présenter une déclaration distincte pour chaque patient qui reçoit une thérapie cellulaire (p. ex. un traitement autologue personnalisé aux cellules CAR-T). C'est plutôt le type de cellule, son origine et sa modification génétique (« la plateforme ») qui définissent la substance déclarée par un importateur ou un fabricant.

### 2.1.2. Substances non répliquatives

Les substances non répliquatives comprennent les substances utilisées en thérapie cellulaire et génique qui ont été génétiquement modifiées afin de les rendre incapables de se répliquer, sauf dans des conditions spécifiquement contrôlées, comme un virus non répliquatif, une bactérie non répliquative ou un vecteur non répliquatif.

Lorsqu'il est impossible de réunir suffisamment de données pour démontrer que la substance est non répliquative ou incapable de répliquer, la substance doit être considérée comme une substance répliquative.

### 2.1.3. Substances répliquatives

Les substances répliquatives comprennent les substances utilisées en thérapie génique qui ont la capacité de se diviser ou de se répliquer dans le corps humain ou dans l'environnement, par exemple un vecteur répliquatif (y compris une substance à base de cellules humaines contenant un vecteur répliquatif), un virus oncolytique ou une bactérie oncolytique.

## 2.2 Excrétion

Le cas échéant, fournir des données sur l'excrétion dans l'environnement de la substance déclarée. Lorsque le déclarant affirme que la substance déclarée ne peut pas être excrétée dans l'environnement, il doit supporter son affirmation par des données sur l'excrétion issues d'études sur l'animal et/ou chez l'humain pour la substance déclarée et/ou une substance de substitution appropriée, ou toute autre donnée ou renseignement pertinent.

## 2.3 Dénomination biologique des substances utilisées dans les thérapies cellulaires et géniques :

La dénomination biologique sert à décrire de manière unique un organisme vivant en vue de sa publication dans la *Gazette du Canada* (voir [l'annexe 4 des directives sur le Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \[organismes\]](#) qui renferme des conseils généraux sur la proposition d'une dénomination biologique pour un organisme). Afin de décrire de manière unique un organisme vivant utilisé dans les thérapies cellulaires ou géniques, les caractéristiques suivantes de l'organisme vivant devraient être incluses dans la dénomination biologique proposée :

- type de substance, avec la désignation taxonomique de la souche de la bactérie ou le sérotype dans le cas d'un virus (p. ex. lymphocytes T humains, souche 123 de *Listeria monocytogenes*, ou adénovirus de chimpanzé de sérotype 5, etc.);
- type recombinant ou sauvage;
- répliquatif ou non répliquatif;
- nom(s) et source(s) du ou des gènes insérés ou supprimés contribuant à l'action ou actions thérapeutiques attribuables aux modifications génétiques;
- code unique (p. ex. ABCD12). Il peut s'agir d'un nom commercial, d'un code d'entreprise ou de tout autre code pertinent.

### Exemples de dénominations biologiques :

- Lymphocytes T humains recombinants porteurs d'une altération du gène X (ABCD12);
- Adénovirus de chimpanzé de sérotype 5 recombinant et non répliquatif encodant le gène X (ABCD12);
- Adénovirus humain de sérotype 2 recombinant avec réplification spécifique dans les tumeurs et expression de multiples gènes immunomodulateurs chez l'humain (ABCD12);

- Lymphocytes T humains recombinants transduits avec un vecteur lentiviral réplicatif de sérotype 2 exprimant un récepteur antigénique chimérique se liant à l'antigène CD19 des lymphocytes B humains (ABCD12).

## **ANNEXE 1 – INTRODUCTION N'IMPORTE OÙ AU CANADA – RENSEIGNEMENTS EXIGÉS AUX FINS DE LA DÉCLARATION**

### **Directives pour les substances à base de cellules humaines (modifiées ou non modifiées)**

#### **1. Les renseignements ci-après concernant le micro-organisme :**

##### **1a) l'identification et les renseignements à l'appui**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut attribuer une dénomination taxonomique valable et bien étayée à la substance déclarée. Cette dénomination taxonomique servira de pierre angulaire à la déclaration et à l'évaluation des risques.

Le déclarant doit faire un effort raisonnable pour établir et valider la dénomination qui servira à identifier la substance.

Décrire le type de cellule (par exemple, lymphocyte T CD8, lymphocyte T CD4, cellule NK, monocyte), son origine (par exemple, sang, organe, tumeur) et la méthode de prélèvement utilisée, le cas échéant.

Lorsque la substance a été génétiquement modifiée, l'identité de la substance doit faire état des sources du matériel génétique et des modifications.

Dans le cas de cellules modifiées à l'aide d'un vecteur, fournir un fichier FASTA du génome du vecteur.

Dans le cas de cellules modifiées à l'aide d'un vecteur, fournir une justification bien documentée à l'appui de l'affirmation voulant qu'il s'agisse d'un vecteur non réplicatif en dehors du corps humain.

##### **1b) les synonymes ainsi que les noms communs et périmés**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir tous les noms communs et périmés de la substance déclarée, ainsi que de la substance ou de la souche d'origine, et les synonymes. Il faut également indiquer tous les codes connus, employés à l'interne par les entreprises, ainsi que les dénominations et synonymes de la collection de cultures qui figurent dans des rapports ou des articles de recherche.

S'il n'y en a pas, il faut le mentionner.

##### **1c) l'historique de la souche**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'historique de la substance déclarée depuis sa source originale d'isolement (souche humaine autologue ou allogénique) jusqu'à la mise au point de la substance déclarée. Ces renseignements doivent comprendre ce qui suit :

1. Des renseignements ou des exemplaires de tout rapport publié sur l'isolement des cellules humaines

2. Une description détaillée de la mise au point de la substance déclarée depuis ses lignées parentales et ancestrales jusqu'à sa forme actuelle, y compris la construction de tout vecteur utilisé pour transporter le matériel génétique à la cellule, de même que la chaîne de possession de la substance. Cela devrait comprendre ce qui suit, le cas échéant :
  - i. Les noms des cellules intermédiaires et une description des caractères nouveaux
  - ii. L'origine de l'ADN synthétique utilisé, le cas échéant
  - iii. Une description détaillée des modifications génétiques antérieures ou des modes de sélection; une description de la technique de modification, de l'emplacement de ces modifications (chromosome(s), gène(s) ou plasmide(s); présence d'ADN introduit dans un élément transposable); et toute entrée dans GenBank, mis à part les modifications déjà décrites dans la section traitant des modifications apportées à la substance [alinéa 1d) de l'annexe 1]
  - iv. Toutes les conditions de conservation et de culture (y compris le type de milieu de croissance de la substance et le vecteur viral finalement utilisé pour la transduction)
3. Si la substance déclarée a été déposée dans une ou plusieurs banques de collections de cultures, leur nom accompagné du numéro d'accès (p. ex. American Type Culture Collection, ATCC 1234)

**1d) la description des modifications apportées au micro-organisme, notamment :**

**1d)(i) le but des modifications**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une description de l'objectif de chaque modification apportée à la substance. Si la substance n'a pas été modifiée, il faut le mentionner.

**1d)(ii) les méthodes et le processus suivis pour les effectuer**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes appliquées et les étapes suivies pour apporter toute modification dirigée ou délibérée à la substance. Si la substance a été modifiée à l'aide de techniques de l'ADN recombinant ou d'édition génomique, la description doit comporter les éléments suivants :

- Les stratégies et les procédés de clonage, y compris des représentations schématiques des modifications apportées, étiquetées clairement
- Une description détaillée de la construction du vecteur (p. ex. virus utilisés pour modifier les cellules en thérapie génique), ainsi que des renseignements sur les éléments fonctionnels du vecteur et les raisons justifiant leur conservation ou leur retrait (comme les promoteurs et autres éléments de régulation, les éléments de réplication, les gènes structuraux, les marqueurs de sélection, etc.)
- Les caractéristiques du vecteur (p. ex. navette, conjugatif, auto-transmissible, mobilisable)
- Les méthodes de transfert d'ADN employées (conjugaison, transformation, transduction, électroporation, microinjection, injection balistique)
- Les séquences insérées ou modifiées, ou la cassette d'expression, et en cas d'insertions, le nombre de copies des inserts et/ou le nombre de copies des vecteurs; dans le cas de délétions, la taille des zones supprimées ainsi que leurs caractéristiques fonctionnelles

**1d)(iii) les modifications phénotypiques et génotypiques qui ont découlé du processus visé au sous-alinéa (ii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les modifications des caractéristiques physiologiques et des fonctions biologiques connues qui découlent des modifications apportées à la substance. Les modifications imprévues devraient également être indiquées.

La description des modifications génétiques pourrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'analyse avec des enzymes de restriction
- La carte de restriction
- L'analyse de l'hybridation moléculaire (sonde génique) (p. ex. l'analyse par transfert de Southern)
- La réaction en chaîne de la polymérase
- L'analyse de la séquence d'ADN
- L'analyse électrophorétique

La description des modifications phénotypiques devrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'expression des produits du matériel génétique inséré (p. ex. analyse par transfert Western, CLHP, RT-PCR, etc.)
- La réaction relative aux marqueurs de sélection insérés, le cas échéant
- Les modifications physiologiques en fonction du matériel génétique inséré, modifié ou supprimé
- Les données de cytométrie de flux

Fournir des exemplaires complets de tous les rapports d'essai ou d'analyse cités.

**1d)(iv) la stabilité des modifications visées au sous-alinéa (iii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la stabilité des modifications phénotypiques et génotypiques connues qui découlent des modifications apportées à la substance.

Il est possible de faire référence aux renseignements fournis à l'alinéa 2f) (données d'essai sur la durée de conservation) et au sous-alinéa 1d)(iii) (modifications phénotypiques et génotypiques) de l'annexe 1.

En cas d'utilisation d'un vecteur non répliquatif, fournir des renseignements sur les méthodes employées en vue de confirmer l'absence de vecteur capable de répllication.

Fournir des exemplaires complets des rapports de tous les essais cités en référence.

**1d)(v) la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique inséré**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique introduit dans la substance à la suite d'une modification, par quelque moyen que ce soit, notamment :

- La taille du matériel génétique inséré
- La source de tout matériel génétique inséré, y compris la dénomination taxonomique des donneurs

- Les caractéristiques fonctionnelles du matériel génétique inséré (par exemple, la fonction de régulation, les origines de répllication, les séquences codantes ou non codantes, les marqueurs de sélection, le promoteur)
- La séquence nucléotidique (en format FASTA) ou son numéro d'accès dans une base de données publique et une analyse de séquence
- Le nombre de copies et l'emplacement du matériel génétique inséré, le cas échéant.

Si aucun matériel génétique n'a été inséré, il faut le mentionner.

### **1e) la description des méthodes pouvant servir à différencier et à détecter le micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes disponibles qui pourraient servir à détecter la substance (par exemple, dans un produit ou dans l'environnement) et à la distinguer des niveaux de fond. Il est possible de faire référence aux renseignements fournis au sous-alinéa 1d)(iii) de l'annexe 1. Si aucune méthode n'existe ou n'a été mise au point, il faut en proposer une. Il faut supporter la validité des méthodes décrites ou proposées par des données probantes de nature scientifique.

### **1f) la description des caractéristiques biologiques et écologiques du micro-organisme, notamment :**

#### **1f)(i) son cycle de vie**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine. Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), les cellules humaines nécessitent certaines conditions pour survivre, croître et se répliquer, qui ne se trouvent pas ailleurs que dans le corps humain. Il est impossible de décrire le cycle de vie en dehors du corps humain, puisque la cellule ne peut pas survivre ni se répliquer en dehors du corps humain.*

#### **1f)(ii) son infectivité, sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, sa toxicité et sa toxogénicité**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine. Les cellules humaines ne sont pas connues pour être infectieuses, pathogènes, toxigènes ou toxiques pour les espèces non humaines*

#### **1f)(iii) sa résistance aux antibiotiques et sa tolérance aux métaux et aux pesticides**

La sensibilité aux antimicrobiens (y compris la résistance aux antibiotiques) figure à l'alinéa 6b) de l'annexe 1.

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est destinée seulement à l'introduction dans le corps humain. Par conséquent, la tolérance aux métaux et aux pesticides de l'environnement n'est pas pertinente.*

#### **1f)(iv) son rôle dans les cycles biogéochimiques**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée ne jouera aucun rôle direct dans les cycles biogéochimiques.*

#### **1f)(v) les conditions nécessaires à sa survie, à sa croissance et à sa répllication et les conditions qui limitent ces processus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine et les cellules humaines nécessitent des conditions particulières (stérilité, température, nutriments, pH) pour survivre, croître et se répliquer, qu'on ne retrouve pas en dehors de l'hôte (à l'exception des conditions particulières recréées artificiellement en laboratoire).*

#### **1f)(vi) les mécanismes de sa dispersion et les modes d'interaction avec les agents de dispersion**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine. Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), les cellules humaines nécessitent certaines conditions pour survivre, croître et se répliquer, qui ne se trouvent pas ailleurs que dans le corps humain. Puisqu'elles ne survivent pas ou ne se répliquent pas en dehors du corps humain, les cellules humaines ne se dispersent pas à l'extérieur du corps humain.*

#### **1g) la description de son mode d'action par rapport à l'utilisation à laquelle il est destiné**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire le mode d'action de la substance en fonction de son utilisation prévue. Le mode d'action désigne les mécanismes sous-jacents par lesquels la substance exerce sa fonction (p. ex. expression de l'antigène qui entraînera la production d'anticorps).

Les renseignements tirés des études liées à la mise au point du produit, des études d'efficacité et d'une recherche documentaire peuvent être suffisants. Fournir les données des essais précliniques et/ou cliniques, le cas échéant. Fournir des résumés détaillés de la brochure de l'investigateur et/ou des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence. Si possible, ajouter un schéma qui illustre le mode d'action.

#### **1h) l'identification de tout brevet ou demande de brevet, selon le cas**

Si le déclarant a reçu ou demandé un brevet qui s'applique à la substance déclarée ou au produit final qui contient la substance déclarée, au Canada ou ailleurs, il doit fournir les renseignements suivants :

1. L'autorité à laquelle la demande a été présentée ou qui a émis le brevet
2. Le numéro de brevet ou le numéro de la demande
3. Un exemplaire du brevet ou de la demande de brevet, ou un lien vers le brevet sur Internet

Si aucun brevet n'a été demandé ni accordé, il faut le mentionner.

**1i) la dispersion — par transfert de gènes — de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, notamment une description :**

**1i)(i) des bases génétiques de sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de sa toxinogénicité et de sa résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antimicrobiens (y compris la résistance aux antibiotiques) est indiquée à l'alinéa 6b) de l'annexe 1.

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine et il n'existe aucune base génétique de pathogénicité ou de toxicité pour les espèces non humaines. Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(ii), les cellules humaines ne sont pas connues pour être infectieuses, pathogènes, toxigènes ou toxiques pour les espèces non humaines.*

**1i)(ii) de sa capacité de transférer des gènes**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est une cellule humaine. Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), les cellules humaines nécessitent certaines conditions pour survivre, croître et se répliquer, qui ne se trouvent pas ailleurs que dans le corps humain. Puisqu'elles ne survivent pas ou ne se répliquent pas en dehors du corps humain, il n'y aura aucune occasion de transfert de gènes.*

**1i)(iii) des conditions qui pourraient entraîner la dispersion de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, avec mention de l'existence probable ou non de ces conditions aux lieux d'introduction ou dans l'aire de dispersion du micro-organisme**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Il n'existe aucune condition connue qui pourrait exister aux lieux d'introduction ou dans l'aire de dispersion qui favoriserait la dispersion des caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité ou de résistance aux antimicrobiens.*

**1j) la description de sa répartition géographique**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La répartition géographique de la substance déclarée est déterminée par l'emplacement des usines de fabrication, des centres de traitement et des humains/hôtes/receveurs auxquels est destiné le médicament biologique contenant la substance déclarée.*

## **2. Les renseignements ci-après concernant la fabrication et l'importation du micro-organisme :**

### **2a) les noms commerciaux du micro-organisme et le nom des fabricants, importateurs et vendeurs**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Mentionner tous les noms commerciaux connus ou à venir de la substance, y compris les noms précédemment utilisés pour identifier la substance ou sa préparation.

Mentionner également le nom du fabricant de la substance, et si la substance doit être importée au Canada, le nom des importateurs et la liste complète des noms et adresses de tous les points de distribution potentiels et/ou confirmés (par exemple, les fournisseurs, les centres d'essais cliniques, les formulateurs et préparateurs). S'il n'y a pas de noms commerciaux, de fabricants, d'importateurs ou de fournisseurs, il faut le mentionner.

Fournir des renseignements relatifs au(x) centre(s) d'essai(s) clinique(s) et aux paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement du(des) centre(s) d'essai(s) clinique(s). Si un centre d'essai clinique n'a pas encore été sélectionné, les paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement d'un tel centre seront suffisants pour satisfaire à cette exigence en matière de renseignements.

### **2b) l'identification des lieux de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Identifier tous les lieux prévus (adresse) de fabrication de la substance au Canada. S'il n'y a pas de lieu de fabrication au Canada, il faut le mentionner.

### **2c) l'état physique de la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la forme physique de la substance dans la préparation (par exemple, poudre, solution, vapeur).

### **2d) la concentration du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir la concentration de la substance dans la préparation commerciale. Voici quelques exemples d'unités de concentration pouvant être utilisés :

- unité formant colonie par millilitre (UFC/ml) ou par gramme (UFC/g)
- nombre de spores par millilitre (spores/ml) ou par gramme (spores/g)
- unité formant plaque par millilitre (UFP/ml) ou par gramme (UFP/g)
- particule virale par millilitre (pv/ml) ou par gramme (pv/g)
- unité de foyers fluorescents par millilitre (UFF/ml) ou par gramme (UFF/g)
- dose infectieuse en culture tissulaire (DICT)
- copie du génome par millilitre (CG/ml) ou par gramme (CG/g)
- nombre de cellules par millilitre (cellules/ml) ou par gramme (cellules/g)

### **2e) l'identification et la concentration des autres ingrédients et des contaminants présents dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une liste de tous les ingrédients (actifs et inactifs) qui composent la préparation, accompagnés de leur concentration relative. Par exemple, nommer toute substance ajoutée à la préparation pour stimuler la croissance ou l'activité métabolique de la substance déclarée, et tout véhicule. Il faut également fournir un certificat d'analyse d'échantillons représentatifs.

### **2f) la viabilité du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la viabilité et la durée de conservation prévue de la substance dans la préparation en tenant compte des procédures d'entreposage recommandées. Exprimer la durée de conservation sous la forme d'un pourcentage de cellules viables restantes dans la préparation après une période de conservation donnée, calculée en fonction de la viabilité au moment de la production et de la viabilité à la fin de la durée de conservation prévue. Fournir les rapports complets des essais cités en référence. S'il n'y a pas encore de données d'essai, il faut le mentionner.

### **2g) la description des méthodes recommandées pour l'entreposage et l'élimination**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les renseignements sur les méthodes d'entreposage doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des conditions d'entreposage recommandées (p. ex. éclairage, humidité, température, etc.)
- Le type de contenants utilisés pour entreposer ou transporter la préparation contenant la substance (p. ex. flacon, seau, sac, contenant résistant aux fuites, aux perforations ou aux chocs, ou muni d'un couvercle)
- Toute recommandation relative à l'entreposage du produit final

Les renseignements sur les méthodes d'élimination doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des méthodes recommandées pour l'élimination des portions inutilisées de la substance et de sa préparation, y compris les méthodes recommandées à l'utilisateur final, le cas échéant.

S'il n'y a pas de méthodes d'entreposage et d'élimination recommandées ou si ces méthodes ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

### **2h) une estimation de la quantité du micro-organisme qui sera importée ou fabriquée au Canada, selon le cas**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une estimation de la quantité de substance à fabriquer ou à importer, y compris la quantité fabriquée ou importée au cours des 12 premiers mois, ainsi que la quantité maximale qu'on s'attend à fabriquer ou importer en une période quelconque de 12 mois au cours des trois premières années.

Les unités quantitatives (volume, masse ou quantité de la substance) doivent refléter l'état physique de la préparation (par exemple, « UFC », « ml » pour les liquides ou « g » pour les solides).

Il faut également préciser le nombre prévu ou connu de doses importées ou fabriquées, ainsi que la concentration de l'agent thérapeutique par dose pour un traitement (par exemple un traitement consiste à administrer 4 doses de  $10^8$  UFP/ml), ou le nombre d'unités infectieuses par dose de vaccin). Les renseignements peuvent être liés au nombre estimé de participants à l'essai, s'il est connu.

## **2i) la description de l'équipement et des méthodes de fabrication ainsi que des méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire ce qui suit :

- L'équipement utilisé
- Le procédé de fabrication (p. ex. fonctionnement en boucle fermée ou en boucle ouverte)
- La nature du procédé de production (p. ex. par lot ou en continu)
- L'échelle du procédé
- Le maintien de la banque cellulaire
- Les méthodes et conditions de culture (p. ex. fermentation submergée, composition du milieu, température, etc.)
- Toute mesure de confinement et les plans d'urgence en place
- L'élimination des déchets
- Les options d'entreposage à long terme (p. ex. entreposage dans l'azote liquide, lyophilisation, etc.).

La description doit également comporter des plans qui indiquent la circulation du personnel, du matériel et du produit ainsi qu'un schéma du procédé de fabrication qui précise les points d'entrée ou de sortie de toutes les matières premières et de tous les rebuts.

Décrire également toute procédure d'assurance et de contrôle de la qualité employée dans la fabrication de la substance, y compris les éléments suivants :

- Résultats de la surveillance
- Vérification de l'intégrité de la souche (identité phénotypique et génotypique)
- Certificat d'analyse du produit contenant la substance
- Description des essais sur les lots (nombre, fréquence, plage et limites de tolérance)
- Mesure des contaminants, résidus et impuretés

Si la substance est importée et non fabriquée au Canada, fournir un résumé du procédé de fabrication, y compris de la préparation et des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité.

## **2j) la description de l'emplacement des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'emplacement de chacune des installations de fabrication au Canada, y compris les environs de chaque installation, notamment sa proximité par rapport aux zones habitées, aux zones agricoles et aux cours d'eau.

Il faut bien décrire toute mesure de confinement en place à l'installation, notamment :

- Le plan d'aménagement de l'installation (p. ex. diagramme ou schéma)
- Une liste des membres du personnel et leur formation
- Une liste indiquant la circulation des matériaux et des produits dans l'installation
- Une description des caractéristiques de confinement (p. ex. filtres d'évacuation, cycle en boucle fermée, etc.)
- Une description des procédures opérationnelles normalisées appliquées en vue d'assurer le confinement de la substance
- Une description des mesures de sécurité en place dans l'installation
- Une description des procédures en place pour le signalement des accidents à l'installation
- Une description de tout transfert de culture entre les unités d'exploitation
- Une description des procédures d'inactivation de la substance
- Une description des procédures d'entreposage et d'élimination des portions inutilisées de la substance
- Une description des mesures d'intervention d'urgence en cas de petits et grands déversements de la substance.

S'il n'y a pas d'installation de fabrication au Canada, il faut le mentionner

**2k) la description de la nature des rejets potentiels du micro-organisme en provenance des installations de fabrication au Canada ou des installations où il sera importé, selon le cas, ainsi que les méthodes de contrôle des rejets**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les émissions ou les rejets prévus ou potentiels de la substance, y compris les rejets traités et non traités (liquides, solides, gazeux), depuis l'installation de fabrication ou l'installation vers laquelle la substance sera importée, y compris les centres d'essai clinique.

Estimer la quantité probable de substance et/ou de métabolites préoccupants qui sera rejetée dans les effluents, ainsi les émissions probables durant la fabrication par lots ou continue. Il faut préciser le nombre de lots à produire en une année et le volume de l'effluent.

Décrire toute procédure opérationnelle normalisée mise en place pour limiter les rejets depuis l'installation, y compris l'application des règlements territoriaux, provinciaux, municipaux ou administratifs, dans le dessein de prévenir des rejets à grande échelle.

**2l) la description des procédés de traitement et d'élimination des déchets contenant le micro-organisme qui proviennent des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la gestion des déchets des installations de fabrication. Ces mesures de gestion des déchets peuvent faire partie des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité déjà en place à l'installation de fabrication. La manipulation et l'élimination des déchets peuvent entre autres se rapporter aux déchets solides (p. ex. biomasse, gants, matériaux contaminés à usage unique, matériaux contaminés réutilisables, etc.), aux déchets liquides (p. ex. effluents, milieux usagés, échantillons, etc.) et aux rejets gazeux ou autres émissions. Fournir des exemplaires des procédures appliquées. Il faut décrire les contenants utilisés pour l'entreposage ou le transport des déchets avant leur élimination (p. ex. volume, scellement, étanchéité, étiquetage, etc.). Si l'élimination des déchets est confiée à une autre partie, il

faut le mentionner et fournir les renseignements relatifs aux méthodes de l'entreprise et à l'endroit où les déchets sont éliminés. Il faut mentionner et se conformer aux règlements municipaux et provinciaux qui se rapportent à l'élimination des déchets.

La description des procédures de traitement des déchets solides, liquides et gazeux doit faire état des taux de destruction ou d'autres preuves de l'efficacité des méthodes de traitement (physiques ou chimiques) utilisées. Il est possible de présenter les résultats sous la forme d'une certification d'analyse, de données internes ou de renseignements tirés d'une recherche documentaire, et ces résultats doivent confirmer le pouvoir de réduction de la viabilité ou de diminution du nombre ou de la concentration des cellules, spores, particules virales, etc. Ces renseignements peuvent être exprimés en pourcentage de réduction de la viabilité de la substance pour une méthode ou période donnée, ou d'une autre unité de mesure bien décrite et pertinente pour confirmer que la méthode de traitement décrite est efficace.

Lorsque des lois municipales, provinciales ou fédérales ou des réglementations sont citées en référence, fournir un exemplaire des extraits pertinents. Fournir également des exemplaires des permis, licences, certificats ou toute autre autorisation requise concernant le rejet ou l'élimination des déchets de l'installation de fabrication.

Lorsque la substance déclarée est une source de métabolites secondaires (y compris de toxines) qui risquent d'atteindre des milieux liquides ou d'être présents dans les déchets, il faut décrire l'efficacité de l'inactivation ou du confinement de ces métabolites dans la discussion sur les méthodes de traitement et procédures d'élimination des déchets.

S'il n'y a pas de procédures en place pour le traitement et l'élimination des déchets ou si de telles procédures ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

Dans le cas de l'importation seulement, fournir des renseignements sur l'élimination des matières et déchets contaminés, afin de satisfaire aux exigences des alinéas 3e) et 3f) de l'annexe 1.

### **3. Les renseignements ci-après concernant l'introduction du micro-organisme :**

#### **3a) l'utilisation prévue et toute utilisation potentielle**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'utilisation prévue de la substance, liée à son mode d'action connu. Il est possible de fournir des renseignements issus d'essais cliniques et de la brochure de l'investigateur, ou de mettre en référence des sections précédentes de la DSN décrivant les essais cliniques.

Les utilisations potentielles peuvent comprendre des plans d'essais cliniques pour le traitement d'autres maladies ou la commercialisation de produits contenant la substance déclarée.

#### **3b) l'historique de son utilisation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'historique d'utilisation de la substance au Canada ou dans tout autre pays. Les renseignements tirés d'essais cliniques antérieurs ou en cours et/ou de la brochure de l'investigateur peuvent venir supporter cet élément d'information.

**3c) une comparaison entre l'habitat naturel du micro-organisme et l'habitat dans les lieux d'introduction potentiels, ainsi que la nature de la sélection qui peut s'opérer sur le micro-organisme dans ces lieux potentiels**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est introduite dans le corps humain, lequel est considéré comme l'habitat naturel de la substance.*

**3d) la description du procédé d'introduction, notamment :**

**3d)(i) la méthode d'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'équipement et les méthodes d'application proposés pour la substance, y compris le mode d'administration de la substance aux patients.

Cette description doit aussi comprendre les éléments suivants :

- L'état physique de la substance
- La nature de la préparation
- La méthode d'administration de la préparation.

Décrire également toutes les procédures de biosécurité nécessaires, notamment les précautions de manipulation et l'équipement de protection individuelle.

**3d)(ii) la quantité, la fréquence et la durée de l'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la quantité prévue et recommandée (nombre de doses et concentration de la dose), la fréquence et la durée d'application de la substance.

Fournir des détails relatifs à l'essai clinique et à la brochure de l'investigateur. Dans le cas d'un produit thérapeutique autorisé, fournir également la posologie du traitement, ainsi que la fréquence de la durée d'un traitement typique.

**3d)(iii) les activités relatives à l'introduction**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut traiter de l'administration d'autres produits thérapeutiques en lien avec l'essai clinique ou de la surveillance des patients, le cas échéant. Il est également possible de fournir un exemplaire de la monographie du produit ou de toute directive donnée aux patients, le cas échéant. S'il n'y a pas d'autres activités relatives à l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

**3e) la description des plans d'urgence en cas de rejet accidentel**

Décrire tout plan d'urgence en cas de rejet accidentel de la substance pendant son transport, son entreposage, sa manipulation, son utilisation et son élimination. Ces plans peuvent comprendre tout renseignement accessible sur les procédures et l'équipement relatifs à la décontamination des lieux, l'élimination et le confinement, ainsi que la formation et les critères de mise en application des plans d'urgence.

S'il n'y a pas de plans d'urgence, il faut le mentionner.

**3f) la description des méthodes recommandées pour mettre fin à l'introduction du micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'élimination de la portion inutilisée de la substance. Cela comprend des renseignements relatifs au renvoi de la substance ou du produit au fournisseur, au fabricant ou à la pharmacie. Fournir aussi toutes les procédures en place ou les paramètres relatifs à l'arrêt de l'essai clinique, ainsi que les procédures à suivre pour le traitement et l'élimination des déchets biologiques dangereux. Indiquer si des règlements régionaux ou nationaux sont respectés.

S'il n'y a pas de procédures relatives à l'arrêt de l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

**4. Les renseignements ci-après concernant le devenir du micro-organisme dans l'environnement :**

**4a) l'identification des espèces de végétaux et d'animaux susceptibles d'être exposées au micro-organisme et, lorsque l'infectivité, la pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, la toxicité et la toxino-génicité ont été précisées au titre du sous-alinéa 1f)(ii), l'identification des espèces réceptrices susceptibles d'y être exposées**

L'un ou l'autre des énoncés suivants peut être ajouté afin de satisfaire aux exigences en matière de renseignements, le cas échéant :

*Du fait qu'il n'y a ni excrétion ni rejet prévu de la substance déclarée dans l'environnement, aucune espèce végétale ou animale ne risque d'être exposée.*

Ou

*Du fait qu'une excrétion ou un rejet dans l'environnement de la substance déclarée est possible, toute espèce végétale ou animale qui entre en contact avec un être humain traité dans l'environnement canadien risque d'être exposée.*

**4b) la description des habitats dans lesquels le micro-organisme peut persister ou proliférer**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain; elle ne risque donc pas de persister ou proliférer dans l'environnement.*

**4c) les quantités estimatives du micro-organisme dans l'air, l'eau et le sol aux points d'introduction, ainsi qu'une estimation des tendances de la population du micro-organisme**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas à l'extérieur du corps humain; elle ne devrait donc pas persister ou proliférer dans l'environnement. Il est n'est donc pas pertinent d'en estimer les quantités dans l'environnement.*

**4d) tout autre renseignement sur le devenir du micro-organisme dans l'environnement**

Fournir tous les autres renseignements connus sur la persistance, la prolifération, la dispersion ou toute

autre caractéristique pertinente pour la prédiction du devenir de la substance dans l'environnement.

S'il n'y a pas de renseignements supplémentaires à fournir, il faut le mentionner. Autrement, la DSN sera considérée comme incomplète.

## **5. Les renseignements ci-après concernant les effets écologiques du micro-organisme :**

### **5a) les données des essais servant à déterminer les effets du micro-organisme sur :**

#### **5a)(i) les espèces aquatiques de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais qui décrivent les effets de la substance sur les espèces aquatiques déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales aquatiques
- Espèces animales vertébrées aquatiques
- Espèces animales invertébrées aquatiques

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) afin de satisfaire aux exigences en matière de données du sous-alinéa 5a)(i) de l'annexe 1 du [Règlement](#)

Une explication selon laquelle les cellules humaines ne sont pas toxiques pour les espèces aquatiques, et que la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain ; par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elle soit introduite dans l'environnement ou qu'elle exerce des effets sur les espèces aquatiques advenant le cas où elle serait introduite dans l'environnement.

#### **5a)(ii) les espèces terrestres de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais décrivant les effets de la substance sur les espèces terrestres déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales terrestres
- Espèces animales vertébrées terrestres
- Espèces animales invertébrées terrestres

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences en matière de données sur les espèces terrestres de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés énoncées au sous-alinéa 5a)(ii) de l'annexe 1 du [Règlement](#).

Une explication du fait que les cellules humaines ne sont pas toxiques pour les espèces terrestres de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés, et que la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain; par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elle soit introduite dans l'environnement ou qu'elle exerce des effets sur ces espèces si elle est introduite dans l'environnement.

### **5b) le rôle du micro-organisme quant aux effets écologiques nocifs**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain; elle ne devrait donc pas contribuer à :*

- *Tout effet nocif concernant les végétaux, les animaux, le microbiote ou les processus écologiques (y compris les effets physicochimiques)*
- *Tout autre effet écologique nocif qui n'est pas déjà traité dans le cadre d'une autre exigence en matière de renseignements.*

### **5c) le risque — associé au micro-organisme — de répercussions environnementales défavorables qui pourraient influencer sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors de l'organisme humain. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elle ait des répercussions environnementales défavorables qui pourraient influencer sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique.*

## **6. Les renseignements ci-après concernant les effets du micro-organisme sur la santé humaine :**

### **6a) toute documentation relative au rôle du micro-organisme quant aux effets nocifs sur la santé humaine et la description des caractéristiques qui le distinguent des agents pathogènes connus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements relatifs au rôle réel ou potentiel joué par la substance déclarée dans tout effet nocif sur la santé humaine (p. ex. infection, maladie, symptômes de maladie ou de problème de santé, effet toxique, réaction allergique, etc.).

Pour satisfaire à cette exigence, Il est possible de fournir une analyse de la documentation scientifique et décrire en détail le rôle réel ou potentiel documenté de la substance déclarée et/ou d'une substance substitut appropriée quant aux effets nocifs sur la santé humaine, ou l'absence de ces effets, le cas échéant.

Cette analyse documentaire devrait faire état de la stratégie de recherche (mots-clés, période de recherche) et des bases de données utilisées, et devrait traiter de ce qui suit :

- Le nombre de cas signalés ou l'incidence dans une population
- Les caractéristiques démographiques des cas signalés (p. ex. personnes âgées, enfants, personnes immunodéprimées, par ailleurs en bonne santé, etc.);
- La nature et la gravité des effets (p ex. superficiels, généralisés, infections profondes, aigus, chroniques, symptômes, etc.)
- Les types d'exposition associés aux effets nocifs
- Les lieux géographiques où les cas signalés sont survenus

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type

sauvage, peuvent comprendre les suivants :

effet\* nocif\*, maladie\*, danger\*, immuno\*, allergène\*, infect\*, invasi\*, éclosion, opportuniste\*, pathog\*, risque\*, virulen\*, résist\*, immunodépr\*, chronique\*, aigu\*, malad\*, déclar\*, exposé\* de cas, hôpita\*, clinique\*, décès, humain\*, santé

Si la substance ou le matériel génétique introduit n'est associé à aucun effet nocif sur la santé humaine, il faut fournir la stratégie de recherche scientifique (mots clés et période de recherche) et les bases de données utilisées, qui révèlent l'absence de résultats à cet égard.

Il est possible de fournir des données et des renseignements issus d'essais cliniques antérieurs en vue de satisfaire à cette exigence. Il est également possible de citer en référence des renseignements et des données d'essai qui figurent dans la brochure de l'investigateur.

Après la fin de la période d'évaluation de la DSN :

Si de nouveaux effets nocifs sur la santé humaine sont signalés après l'utilisation de la substance déclarée, il faut faire parvenir ces renseignements au Programme des SN le plus tôt possible après leur signalement. La substance déclarée fera alors l'objet d'une nouvelle évaluation une fois que ces nouvelles informations seront fournies.

#### **6b) les données des essais de sensibilité aux antibiotiques**

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6b) de l'annexe 1 du [Règlement](#).
- Une confirmation de l'absence de gènes de résistance aux antimicrobiens (antibiotiques ou antiviraux ou antifongiques), en conformité avec l'information donnée à l'alinéa 1d) de l'annexe 1.
- L'énoncé suivant expliquant pourquoi l'essai n'est pas nécessaire pour déterminer si la substance est toxique ou pourrait devenir toxique :

*Les cellules humaines sont généralement résistantes aux antimicrobiens.*

#### **6c) les données des essais de pathogénicité valables pour des micro-organismes apparentés de nature anthropopathogène**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les données exigées se rapportent aux essais de pathogénicité effectués sur la substance pour déterminer sa pathogénicité pour les humains, y compris l'infectivité, la latence, l'élimination des tissus et des organes et les effets toxicologiques potentiels.

Il est possible de fournir des données issues d'essais précliniques et cliniques en vue de satisfaire à cette exigence. Il est possible de mettre en référence des données d'essai décrites dans la brochure de l'investigateur. Fournir tous les renseignements nécessaires à une description complète et précise des procédures et des résultats d'essai, ainsi que toutes les données d'essai (y compris les données brutes à l'appui) et les analyses qui permettront au Programme des SN de parvenir à une conclusion indépendante. Il faut fournir des exemplaires des documents de certification signés si un agrément ou

une certification est mentionné (p. ex. bonnes pratiques de laboratoire ou *Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6c) de l'annexe 1 du [Règlement](#).
- Une explication des raisons pour lesquelles l'essai n'est pas nécessaire pour déterminer si la substance est toxique ou pourrait devenir toxique.

#### **6d) le risque de réactions immunologiques nocives chez les personnes exposées au micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur la capacité de la substance déclarée à déclencher des réactions immunologiques nocives (p. ex. réactions allergiques, hypersensibilité retardée, etc.).

Préciser également :

- Le type et la gravité de l'effet (prévu ou inattendu)
- La nature de l'exposition ayant précédé l'effet
- La fréquence, la durée et la gravité de l'effet
- Une brève description des méthodes cliniques permettant de traiter les effets indésirables, le cas échéant
- La proportion des personnes exposées qui ont présenté la réaction

Si les renseignements accessibles ne comportent aucune indication de réaction immunologique nocive chez les personnes exposées à la substance déclarée, le déclarant doit quand même préciser la durée de l'exposition potentielle, la nature de cette exposition potentielle et le système de déclaration des effets qui est en place.

Il faut aussi fournir des renseignements pertinents sur les réactions immunologiques survenues dans tous les essais précliniques et cliniques.

#### **6e) le nombre estimatif de personnes susceptibles d'être exposées au micro-organisme et le degré d'exposition**

Fournir une estimation du nombre de personnes (dans les milieux de travail et le grand public) qui risquent d'être exposées à la substance au Canada pendant :

- La fabrication au Canada (y compris la recherche et le développement, l'installation pilote et la production commerciale)
- Le transport et la manutention
- Le traitement
- L'entreposage
- L'utilisation prévue (p. ex. patients, personnel infirmier formé, cliniciens, contacts du patient)
- L'élimination, la destruction et le recyclage

Fournir les éléments suivants :

- Le nombre d'essais cliniques et le nombre de participants à chaque essai clinique (et si de futurs essais cliniques sont prévus, une estimation du nombre d'essais prévus et du nombre prévu de participants à chacun de ces essais).
- Des renseignements sur l'incidence de la maladie au Canada. Exemple : « On estime que la maladie pour laquelle ce traitement a été mis au point touche 10 000 personnes par année au Canada. »

Une estimation du nombre de patients qui devraient recevoir la substance dans le cadre de leur traitement, advenant le cas où celle-ci serait commercialisée.

**7. Tout autre renseignement et toute donnée d'essai, dont dispose la personne ou auxquels elle peut normalement avoir accès, à l'égard du micro-organisme qui permettent de déterminer les dangers que celui-ci présente pour l'environnement et la santé humaine**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

L'expression « tout autre renseignement » désigne tout renseignement pertinent qui n'est pas déjà fourni parmi les renseignements exigés. Cette section doit comprendre un résumé de tout autre renseignement et toute donnée d'essai dont dispose la personne (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) ou auxquels elle peut normalement avoir accès.

L'expression « dont dispose la personne » (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) » signifie que les renseignements se trouvent à l'un ou l'autre des emplacements suivants :

- Les bureaux de la société au Canada si la DSN a été soumis par une entreprise canadienne; et/ou
- Les bureaux de la société à l'étranger si la DSN a été soumis par une entreprise étrangère par l'entremise d'un agent canadien.

L'expression « auxquels elle peut normalement avoir accès » s'applique aux renseignements qui se trouvent dans n'importe quel bureau de l'entreprise, n'importe où dans le monde, ou dans un autre endroit où le déclarant peut obtenir l'information.

Le résumé des renseignements supplémentaires accessibles doit contenir suffisamment de détails sur la méthodologie et les résultats pour permettre au Programme des SN de déterminer la pertinence et la validité scientifique des renseignements.

Le Programme des SN peut demander à voir les renseignements accessibles ou un rapport d'essai complet (dans le cas des données d'essai, y compris des données brutes) après avoir examiné les résumés fournis.

Tout renseignement supplémentaire fourni doit contribuer à la détermination des dangers pour l'environnement et la santé humaine et être pertinent par rapport au degré d'exposition environnementale et humaine à la substance. En voici des exemples :

- Les données expérimentales (y compris les résultats négatifs et positifs);
- La brochure de l'investigateur;
- La monographie du produit, le cas échéant;
- La fiche de données de sécurité, le cas échéant;
- Les résultats des recherches dans la documentation scientifique, y compris les sources d'information (bases de données), la période de recherche, la stratégie de recherche et les termes utilisés;

- Les déclarations d'incidents liés au produit ou les résultats d'études révélant le risque pour les employés, les consommateurs, les clients, le public ou l'environnement (évaluation environnementale ou modélisation du devenir environnemental) pouvant résulter de l'utilisation de la substance;
- L'information et les données révélant son efficacité; et
- Les évaluations des risques effectuées antérieurement sur la substance déclarée (par exemple, une évaluation des risques environnementaux réalisée pour un autre organisme).

S'il n'y a pas de renseignements ni d'autres données que l'information déjà fournie dans la DSN, il faut le mentionner.

### **8. Le nom des autres organismes publics, à l'étranger ou au Canada, qui ont été avisés par la personne de la fabrication ou de l'importation du micro-organisme, et l'objet de l'avis**

Nommer toute autre entité publique, au Canada ou à l'étranger, qui a été avisée de l'importation ou de la fabrication de la substance, ainsi que l'objet de cet avis.

Mentionner ce qui suit :

1. Le nom de l'organisme public, soit son nom au complet, ainsi que la ville et le pays où il se trouve, si ces renseignements sont connus
2. Le numéro de dossier attribué par l'organisme public, le résultat de l'évaluation et les mesures de gestion des risques imposées par l'organisme, le cas échéant, si ces renseignements sont connus

Exemple :

- Une DEC a été soumise à Santé Canada.
- Un fournisseur américain a avisé l'*Environmental Protection Agency* des États-Unis suivant les dispositions de la *Toxic Substances Control Act* (TSCA).

Si aucun autre organisme public n'a été avisé, il faut le mentionner.

### **9. La description ou la notice des protocoles d'essai suivis pour la production des données d'essai, y compris les méthodes d'essai, les substances de référence ainsi que les méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Si des données sont fournies pour répondre à une exigence en matière de renseignements, il faut décrire clairement les conditions d'essai, ainsi que les méthodes et les protocoles qui ont servi à la production et à la déclaration des données d'essai. Les conditions et les méthodes d'essai doivent être conformes aux méthodes normalisées.

Mentionner clairement l'essai utilisé et sa source. Fournir aussi une description des méthodes d'essai, y compris entre autres les éléments suivants :

- La substance à l'essai, y compris tout numéro d'identification ou de référence utilisé dans le rapport de recherche
- La description des contrôles négatifs et positifs utilisés et toute autre souche pertinente utilisée aux fins de comparaison, le cas échéant

- Les méthodes d'assurance et de contrôle de la qualité
- Une description détaillée de la méthode d'essai suivie, avec référence à tout essai normalisé; l'identification de tout écart par rapport aux protocoles normalisés ou prévus; la conformité de l'essai aux pratiques énoncées dans les « Principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire » (BPL); les déclarations et la documentation requises relativement à l'assurance de la qualité et aux BPL
- La conformité de l'essai à une norme autre que les BPL; le nom et l'adresse du centre d'essai; le nom et la signature de la personne responsable de l'étude; les dates de début et de fin de l'étude; les documents de certification ou d'agrément, le cas échéant

Il faut fournir des exemplaires complets de toutes les méthodes et de tous les protocoles mentionnés dans la DSN, y compris des protocoles ou méthodes publiés accessibles dans les textes de référence normalisés.

Si des dérogations ont été demandés au lieu de fournir des données d'essai pour répondre à une exigence en matière de renseignements, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'énumérer les procédures d'essai, il faut le mentionner.

### **Directives pour les substances non répliquatives**

#### **1. Les renseignements ci-après concernant le micro-organisme :**

##### **1a) l'identification et les renseignements à l'appui**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut attribuer une dénomination taxonomique valable et bien étayée à la substance déclarée. Cette dénomination taxonomique servira de pierre angulaire à la déclaration et à l'évaluation des risques.

Le déclarant doit faire un effort raisonnable pour établir et valider la dénomination qui servira à identifier la substance.

Lorsque la substance a été génétiquement modifiée, l'identité de la substance doit faire état des sources du matériel génétique et des modifications.

Décrire le type de bactérie ou de virus utilisé, sa dénomination y compris la souche ou le sérotype, ainsi que le gène ajouté ou supprimé et sa source, le cas échéant.

Dans le cas des virus, fournir un fichier FASTA du génome de l'organisme modifié.

Fournir également une justification bien documentée à l'appui de la déclaration voulant que la substance ne soit pas répliquative et ne redeviendra pas capable de répllication.

##### **1b) les synonymes ainsi que les noms communs et périmés**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir tous les noms communs et périmés de la substance déclarée, ainsi que de la substance ou de la souche d'origine, et les synonymes. Il faut également indiquer tous les codes connus, employés à l'interne par les entreprises, ainsi que les dénominations et synonymes de la collection de cultures qui figurent dans des rapports ou des articles de recherche.

S'il n'y en a pas, il faut le mentionner.

### **1c) l'historique de la souche**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'historique de la substance déclarée, depuis sa source originale d'isolement (isolat environnemental ou clinique, etc.) jusqu'à l'obtention de la substance déclarée. Ces renseignements doivent comprendre ce qui suit :

1. Des renseignements ou des exemplaires de tout rapport publié sur l'isolement de la substance d'origine ou de la substance déclarée
2. Une description détaillée du développement de la substance déclarée, depuis ses lignées parentales et ancestrales jusqu'à sa forme actuelle, et de sa chaîne de possession. Cela devrait comprendre ce qui suit, le cas échéant :
  - i. Les noms des substances intermédiaires et une description des caractères nouveaux
  - ii. Une description détaillée des modifications génétiques antérieures ou des modes de sélection; une description de la technique de modification, de l'emplacement de ces modifications (chromosome(s), gène(s) ou plasmide(s); présence d'ADN introduit dans un élément transposable); et toute entrée dans GenBank, mis à part les modifications déjà décrites dans la section traitant des modifications apportées à la substance [alinéa 1d) de l'annexe 1]
  - iii. Toutes les conditions de conservation et de culture (y compris le type de cellules hôtes ou de milieu utilisé pour la croissance de la substance)
3. Si la substance déclarée a été déposée dans une ou plusieurs banques de collections de cultures, leur nom accompagné du numéro d'accès (p. ex. American Type Culture Collection, ATCC 1234)

### **1d) la description des modifications apportées au micro-organisme, notamment :**

#### **1d)(i) le but des modifications**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une description de l'objectif de chaque modification apportée à la substance. Si la substance n'a pas été modifiée, il faut le mentionner.

#### **1d)(ii) les méthodes et le processus suivis pour les effectuer**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes appliquées et les étapes suivies pour apporter toute modification dirigée ou délibérée à la substance. Si la substance a été modifiée à l'aide de techniques de l'ADN recombinant ou d'édition génomique, la description doit comporter les éléments suivants :

- Les stratégies et les procédés de clonage, y compris des représentations schématiques des modifications apportées, étiquetées clairement
- Une description détaillée de la construction du vecteur (p. ex. virus utilisés pour modifier les cellules en thérapie génique), ainsi que des renseignements sur les éléments fonctionnels du vecteur et les raisons justifiant leur conservation ou leur retrait (comme les promoteurs et

autres éléments de régulation, les éléments de réplication, les gènes structuraux, les marqueurs de sélection, etc.)

- Les caractéristiques du vecteur (p. ex. navette, conjugatif, auto-transmissible, mobilisable)
- Les méthodes de transfert d'ADN employées (conjugaison, transformation, transduction, électroporation, microinjection, injection balistique)
- Les séquences insérées ou modifiées, ou la cassette d'expression, et en cas d'insertions, le nombre de copies des inserts et/ou le nombre de copies des vecteurs; dans le cas de délétions, la taille des zones supprimées ainsi que leurs caractéristiques fonctionnelles

**1d)(iii) les modifications phénotypiques et génotypiques qui ont découlé du processus visé au sous-alinéa (ii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les modifications des caractéristiques physiologiques et des fonctions biologiques connues qui découlent des modifications apportées à la substance. Les modifications imprévues devraient également être indiquées.

La description des modifications génétiques pourrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'analyse avec des enzymes de restriction
- La carte de restriction
- L'analyse de l'hybridation moléculaire (sonde génique) (p. ex. l'analyse par transfert de Southern)
- La réaction en chaîne de la polymérase
- L'analyse de la séquence d'ADN
- L'analyse électrophorétique

La description des modifications phénotypiques devrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'expression des produits du matériel génétique inséré (p. ex. analyse par transfert Western, CLHP, RT-PCR, etc.)
- La réaction relative aux marqueurs de sélection insérés, le cas échéant
- Les modifications physiologiques en fonction du matériel génétique inséré, modifié ou supprimé
- Les données de cytométrie de flux

Fournir des exemplaires complets de tous les rapports d'essai ou d'analyse cités.

**1d)(iv) la stabilité des modifications visées au sous-alinéa (iii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la stabilité des modifications phénotypiques et génotypiques connues qui découlent des modifications apportées à la substance.

Il est possible de faire référence aux renseignements fournis à l'alinéa 2f) (données d'essai sur la durée de conservation) et au sous-alinéa 1d)(iii) (modifications phénotypiques et génotypiques) de l'annexe 1.

En cas d'utilisation d'un vecteur non répliatif, fournir des renseignements sur les méthodes employées en vue de confirmer l'absence de vecteur capable de réplication.

Fournir des exemplaires complets des rapports de tous les essais cités en référence.

**1d)(v) la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique inséré**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique introduit dans la substance à la suite d'une modification, par quelque moyen que ce soit, notamment :

- La taille du matériel génétique inséré
- La source de tout matériel génétique inséré, y compris la dénomination taxonomique des donneurs
- Les caractéristiques fonctionnelles du matériel génétique inséré (par exemple, la fonction de régulation, les origines de répllication, les séquences codantes ou non codantes, les marqueurs de sélection, le promoteur)
- La séquence nucléotidique (en format FASTA) ou son numéro d'accès dans une base de données publique et une analyse de séquence
- Le nombre de copies et l'emplacement du matériel génétique inséré, le cas échéant.

Si aucun matériel génétique n'a été inséré, il faut le mentionner.

**1e) la description des méthodes pouvant servir à différencier et à détecter le micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes disponibles qui pourraient servir à détecter la substance (par exemple, dans un produit ou dans l'environnement) et à la distinguer des niveaux de fond. Il est possible de faire référence aux renseignements fournis au sous-alinéa 1d)(iii) de l'annexe 1. Si aucune méthode n'existe ou n'a été mise au point, il faut en proposer une. Il faut supporter la validité des méthodes décrites ou proposées par des données probantes de nature scientifique.

**1f) la description des caractéristiques biologiques et écologiques du micro-organisme, notamment :**

**1f)(i) son cycle de vie**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Il n'y a pas de renseignements à fournir sur le cycle de vie étant donné que la substance déclarée ne se réplique pas.*

**1f)(ii) son infectivité, sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, sa toxicité et sa toxino-génicité**

Fournir des renseignements sur l'infectivité ou la pathogénicité pour les végétaux, les vertébrés et invertébrés, ainsi que sur la toxicité ou la toxino-génicité de la substance. (Les renseignements relatifs aux êtres humains doivent figurer à l'alinéa 6a) de l'annexe 1). Les renseignements à fournir doivent inclure ce qui suit, le cas échéant :

- La capacité de colonisation
- La capacité d'infection et la voie d'infection
- La présence de facteurs de virulence

- La transmission de la substance entre les hôtes
- La contribution de la substance à une action parasitaire ou en tant qu'agent pathogène obligatoire ou opportuniste (toute maladie causée par la substance)
- La gamme d'hôtes ou tout biote connu pour être sensible à la substance
- La production de toxines et les conditions dans lesquelles elles sont produites
- Toute toxicité connue liée aux métabolites produits par la substance

Il est également possible de fournir des données précliniques en vue de satisfaire aux exigences en matière de renseignements. Il faut fournir des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

« répercussion\* néfaste\* sur l'environnement », « effet\* indésirable\* », antagoniste\*, carcinog\*, cytotoxi\*, maladie\*, dispers\*, « effet\* écologique\* », génotoxi\*, danger\*, infect\*, invasi\*, éclosion, opportuniste\*, pathogène\*, phytotoxique\*, risque\*, toxi\*, toxig\*, virulen\*, cycle de la maladie, déclin de la population, prédat\*, biocide\*, lutte biologique

#### **1f)(iii) sa résistance aux antibiotiques et sa tolérance aux métaux et aux pesticides**

La sensibilité aux antimicrobiens (y compris la résistance aux antibiotiques) figure à l'alinéa 6b) de l'annexe 1.

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est destinée seulement à l'introduction dans le corps humain. Par conséquent, la tolérance aux métaux et aux pesticides de l'environnement n'est pas pertinente.*

#### **1f)(iv) son rôle dans les cycles biogéochimiques**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée ne jouera aucun rôle direct dans les cycles biogéochimiques.*

#### **1f)(v) les conditions nécessaires à sa survie, à sa croissance et à sa réplication et les conditions qui limitent ces processus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut fournir des renseignements qui décrivent les conditions optimales, et leur fourchette acceptable, au regard des paramètres environnementaux qui favorisent la survie et la réplication de la substance, notamment :

- pH
- Température
- Salinité
- Oxygène et nutriments
- Humidité

Décrire la sensibilité de la substance aux désinfectants, les paramètres d'inactivation physique (p. ex. rayonnement UV, chaleur, etc.), ainsi que sa survie en dehors de l'hôte. Il faut supporter toutes les affirmations par des données d'essai ou des renseignements provenant de la recherche documentaire.

**1f)(vi) les mécanismes de sa dispersion et les modes d'interaction avec les agents de dispersion**

Les renseignements doivent décrire les mécanismes de dispersion de la substance dans l'environnement (par exemple, dispersion par les aérosols, l'eau ou des vecteurs animaux). Il faut mentionner les modes d'interaction avec des agents de dispersion, comme les vecteurs animaux, et la capacité de se propager ailleurs, en raison du mode de croissance ou de la méthode d'application.

Si possible, fournir des renseignements ou des données sur la possibilité d'excrétion de la substance dans l'environnement par les hôtes visés.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

dispers\*, devenir\*, invasi\*, spor\*, spore, persist\*, prolif\*, répli\*, survi\*, propag\*, climat\*

**1g) la description de son mode d'action par rapport à l'utilisation à laquelle il est destiné**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire le mode d'action de la substance en fonction de son utilisation prévue. Le mode d'action désigne les mécanismes sous-jacents par lesquels la substance exerce sa fonction (p. ex. expression de l'antigène qui entraînera la production d'anticorps).

Les renseignements tirés des études liées à la mise au point du produit, des études d'efficacité et d'une recherche documentaire peuvent être suffisants. Fournir les données des essais précliniques et/ou cliniques, le cas échéant. Fournir des résumés détaillés de la brochure de l'investigateur et/ou des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence. Si possible, ajouter un schéma qui illustre le mode d'action.

**1h) l'identification de tout brevet ou demande de brevet, selon le cas**

Si le déclarant a reçu ou demandé un brevet qui s'applique à la substance déclarée ou au produit final qui contient la substance déclarée, au Canada ou ailleurs, il doit fournir les renseignements suivants :

1. L'autorité à laquelle la demande a été présentée ou qui a émis le brevet
2. Le numéro de brevet ou le numéro de la demande
3. Un exemplaire du brevet ou de la demande de brevet, ou un lien vers le brevet sur Internet

Si aucun brevet n'a été demandé ni accordé, il faut le mentionner.

**1i) la dispersion — par transfert de gènes — de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, notamment une description :**

**1i)(i) des bases génétiques de sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de sa toxinogénicité et de sa résistance aux antibiotiques**

Dans le cas des substances qui ne contiennent pas de gènes pour la résistance aux antimicrobiens, l'infectivité, la pathogénicité, la toxinogénicité ou la toxicité pour les espèces non humaines, il est possible de rédiger un énoncé à cet égard avec une référence à la section sur les modifications génétiques (alinéa 1d) de l'annexe 1) et à la section sur les caractéristiques biologiques et écologiques (alinéa 1f) de l'annexe 1), le cas échéant.

Dans le cas des substances qui contiennent des gènes pour la résistance aux antimicrobiens, l'infectiosité, la pathogénicité, la toxinogénicité ou la toxicité pour les espèces non humaines, il faut en faire la description.

Ces renseignements devraient se rapporter à ce qui suit :

- Les gènes ou les îlots génomiques qui entrent en jeu dans la pathogénicité pour des espèces non humaines, la toxinogénicité et la résistance aux antimicrobiens, si connus, y compris le nombre de gènes codant pour les traits liés à la pathogénicité, la toxinogénicité ou la résistance aux antimicrobiens, leur emplacement (chromosomique ou extrachromosomique) et leur position;
- S'il n'y en a aucun, il faut le mentionner.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

Effet\* indésirable\*, antibiotique\*, antifongique\*, antivira\*, antimicrobien\*, transfert de gènes, transfert, génotoxi\*, danger\*, infect\*, invasi\*, pathog\*, persist\*, résist\*, dispers\*, toxi\*, toxig\*, toxinog\*, virulen\*

**1i)(ii) de sa capacité de transférer des gènes**

Décrire la capacité de transfert du matériel génétique de la substance à d'autres organismes, le cas échéant. Cela comprend des renseignements sur la présence d'éléments génétiques mobiles (p. ex. plasmides, éléments transposables et séquences virales intégrées). Les renseignements relatifs à ces éléments génétiques devraient inclure ce qui suit :

- Taille et nombre de copies
- Gamme d'hôtes
- Groupe d'incompatibilité
- Capacité de mobilisation et caractère conjugatif
- Spécificité d'insertion
- Potentiel de transduction ou de transposition.

Il est possible d'inclure un renvoi vers les documents applicables précédemment visés au sous-alinéa 1i)(i) de l'annexe 1.

**1i)(iii) des conditions qui pourraient entraîner la dispersion de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, avec mention de l'existence probable ou non de ces conditions aux lieux d'introduction ou dans l'aire de dispersion du micro-organisme**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Il n'existe aucune condition connue qui pourrait exister aux lieux d'introduction ou dans l'aire de dispersion qui favoriserait la dispersion des caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité ou de résistance aux antimicrobiens.*

**1j) la description de sa répartition géographique**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La répartition géographique de la substance déclarée est déterminée par l'emplacement des usines de fabrication, des centres de traitement et des humains/hôtes/receveurs auxquels est destiné le médicament biologique contenant la substance déclarée.*

**2. Les renseignements ci-après concernant la fabrication et l'importation du micro-organisme :**

**2a) les noms commerciaux du micro-organisme et le nom des fabricants, importateurs et vendeurs**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Mentionner tous les noms commerciaux connus ou à venir de la substance, y compris les noms précédemment utilisés pour identifier la substance ou sa préparation.

Mentionner également le nom du fabricant de la substance, et si la substance doit être importée au Canada, le nom des importateurs et la liste complète des noms et adresses de tous les points de distribution potentiels et/ou confirmés (par exemple, les fournisseurs, les centres d'essais cliniques, les formulateurs et préparateurs). S'il n'y a pas de noms commerciaux, de fabricants, d'importateurs ou de fournisseurs, il faut le mentionner.

Fournir des renseignements relatifs au(x) centre(s) d'essai(s) clinique(s) et aux paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement du(des) centre(s) d'essai(s) clinique(s). Si un centre d'essai clinique n'a pas encore été sélectionné, les paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement d'un tel centre seront suffisants pour satisfaire à cette exigence en matière de renseignements.

**2b) l'identification des lieux de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Identifier tous les lieux prévus (adresse) de fabrication de la substance au Canada. S'il n'y a pas de lieu de fabrication au Canada, il faut le mentionner.

**2c) l'état physique de la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la forme physique de la substance dans la préparation (par exemple, poudre, solution, vapeur).

## **2d) la concentration du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir la concentration de la substance dans la préparation commerciale. Voici quelques exemples d'unités de concentration pouvant être utilisés :

- unité formant colonie par millilitre (UFC/ml) ou par gramme (UFC/g)
- nombre de spores par millilitre (spores/ml) ou par gramme (spores/g)
- unité formant plage par millilitre (UFP/ml) ou par gramme (UFP/g)
- particule virale par millilitre (pv/ml) ou par gramme (pv/g)
- unité de foyers fluorescents par millilitre (UFF/ml) ou par gramme (UFF/g)
- dose infectieuse en culture tissulaire (DICT)
- copie du génome par millilitre (CG/ml) ou par gramme (CG/g)
- nombre de cellules par millilitre (cellules/ml) ou par gramme (cellules/g)

## **2e) l'identification et la concentration des autres ingrédients et des contaminants présents dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une liste de tous les ingrédients (actifs et inactifs) qui composent la préparation, accompagnés de leur concentration relative. Par exemple, nommer toute substance ajoutée à la préparation pour stimuler la croissance ou l'activité métabolique de la substance déclarée, et tout véhicule. Il faut également fournir un certificat d'analyse d'échantillons représentatifs.

## **2f) la viabilité du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la viabilité et la durée de conservation prévue de la substance dans la préparation en tenant compte des procédures d'entreposage recommandées. Exprimer la durée de conservation sous la forme d'un pourcentage de cellules viables restantes dans la préparation après une période de conservation donnée, calculée en fonction de la viabilité au moment de la production et de la viabilité à la fin de la durée de conservation prévue. Fournir les rapports complets des essais cités en référence. S'il n'y a pas encore de données d'essai, il faut le mentionner.

## **2g) la description des méthodes recommandées pour l'entreposage et l'élimination**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les renseignements sur les méthodes d'entreposage doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des conditions d'entreposage recommandées (p. ex. éclairage, humidité, température, etc.)
- Le type de contenants utilisés pour entreposer ou transporter la préparation contenant la substance (p. ex. flacon, seau, sac, contenant résistant aux fuites, aux perforations ou aux chocs, ou muni d'un couvercle)
- Toute recommandation relative à l'entreposage du produit final

Les renseignements sur les méthodes d'élimination doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des méthodes recommandées pour l'élimination des portions inutilisées de la substance et de sa préparation, y compris les méthodes recommandées à l'utilisateur final, le cas échéant.

S'il n'y a pas de méthodes d'entreposage et d'élimination recommandées ou si ces méthodes ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

**2h) une estimation de la quantité du micro-organisme qui sera importée ou fabriquée au Canada, selon le cas**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une estimation de la quantité de substance à fabriquer ou à importer, y compris la quantité fabriquée ou importée au cours des 12 premiers mois, ainsi que la quantité maximale qu'on s'attend à fabriquer ou importer en une période quelconque de 12 mois au cours des trois premières années.

Les unités quantitatives (volume, masse ou quantité de la substance) doivent refléter l'état physique de la préparation (par exemple, « UFC », « ml » pour les liquides ou « g » pour les solides).

Il faut également préciser le nombre prévu ou connu de doses importées ou fabriquées, ainsi que la concentration de l'agent thérapeutique par dose pour un traitement (par exemple un traitement consiste à administrer 4 doses de  $10^8$  UFP/ml), ou le nombre d'unités infectieuses par dose de vaccin). Les renseignements peuvent être liés au nombre estimé de participants à l'essai, s'il est connu.

**2i) la description de l'équipement et des méthodes de fabrication ainsi que des méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire ce qui suit :

- L'équipement utilisé
- Le procédé de fabrication (p. ex. fonctionnement en boucle fermée ou en boucle ouverte)
- La nature du procédé de production (p. ex. par lot ou en continu)
- L'échelle du procédé
- Le maintien de la banque cellulaire
- Les méthodes et conditions de culture (p. ex. fermentation submergée, composition du milieu, température, etc.)
- Toute mesure de confinement et les plans d'urgence en place
- L'élimination des déchets
- Les options d'entreposage à long terme (p. ex. entreposage dans l'azote liquide, lyophilisation, etc.).

La description doit également comporter des plans qui indiquent la circulation du personnel, du matériel et du produit ainsi qu'un schéma du procédé de fabrication qui précise les points d'entrée ou de sortie de toutes les matières premières et de tous les rebus.

Décrire également toute procédure d'assurance et de contrôle de la qualité employée dans la fabrication de la substance, y compris les éléments suivants :

- Résultats de la surveillance
- Vérification de l'intégrité de la souche (identité phénotypique et génotypique)
- Certificat d'analyse du produit contenant la substance
- Description des essais sur les lots (nombre, fréquence, plage et limites de tolérance)
- Mesure des contaminants, résidus et impuretés

Si la substance est importée et non fabriquée au Canada, fournir un résumé du procédé de fabrication, y compris de la préparation et des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité.

## **2j) la description de l'emplacement des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'emplacement de chacune des installations de fabrication au Canada, y compris les environs de chaque installation, notamment sa proximité par rapport aux zones habitées, aux zones agricoles et aux cours d'eau.

Il faut bien décrire toute mesure de confinement en place à l'installation, notamment :

- Le plan d'aménagement de l'installation (p. ex. diagramme ou schéma)
- Une liste des membres du personnel et leur formation
- Une liste indiquant la circulation des matériaux et des produits dans l'installation
- Une description des caractéristiques de confinement (p. ex. filtres d'évacuation, cycle en boucle fermée, etc.)
- Une description des procédures opérationnelles normalisées appliquées en vue d'assurer le confinement de la substance
- Une description des mesures de sécurité en place dans l'installation
- Une description des procédures en place pour le signalement des accidents à l'installation
- Une description de tout transfert de culture entre les unités d'exploitation
- Une description des procédures d'inactivation de la substance
- Une description des procédures d'entreposage et d'élimination des portions inutilisées de la substance
- Une description des mesures d'intervention d'urgence en cas de petits et grands déversements de la substance.

S'il n'y a pas d'installation de fabrication au Canada, il faut le mentionner

## **2k) la description de la nature des rejets potentiels du micro-organisme en provenance des installations de fabrication au Canada ou des installations où il sera importé, selon le cas, ainsi que les méthodes de contrôle des rejets**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les émissions ou les rejets prévus ou potentiels de la substance, y compris les rejets traités et non traités (liquides, solides, gazeux), depuis l'installation de fabrication ou l'installation vers laquelle la substance sera importée, y compris les centres d'essai clinique.

Estimer la quantité probable de substance et/ou de métabolites préoccupants qui sera rejetée dans les effluents, ainsi les émissions probables durant la fabrication par lots ou continue. Il faut préciser le nombre de lots à produire en une année et le volume de l'effluent.

Décrire toute procédure opérationnelle normalisée mise en place pour limiter les rejets depuis l'installation, y compris l'application des règlements territoriaux, provinciaux, municipaux ou administratifs, dans le dessein de prévenir des rejets à grande échelle.

## **2l) la description des procédés de traitement et d'élimination des déchets contenant le micro-organisme qui proviennent des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la gestion des déchets des installations de fabrication. Ces mesures de gestion des déchets peuvent faire partie des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité déjà en place à l'installation de fabrication. La manipulation et l'élimination des déchets peuvent entre autres se rapporter aux déchets solides (p. ex. biomasse, gants, matériaux contaminés à usage unique, matériaux contaminés réutilisables, etc.), aux déchets liquides (p. ex. effluents, milieux usagés, échantillons, etc.) et aux rejets gazeux ou autres émissions. Fournir des exemplaires des procédures appliquées. Il faut décrire les contenants utilisés pour l'entreposage ou le transport des déchets avant leur élimination (p. ex. volume, scellement, étanchéité, étiquetage, etc.). Si l'élimination des déchets est confiée à une autre partie, il faut le mentionner et fournir les renseignements relatifs aux méthodes de l'entreprise et à l'endroit où les déchets sont éliminés. Il faut mentionner et se conformer aux règlements municipaux et provinciaux qui se rapportent à l'élimination des déchets.

La description des procédures de traitement des déchets solides, liquides et gazeux doit faire état des taux de destruction ou d'autres preuves de l'efficacité des méthodes de traitement (physiques ou chimiques) utilisées. Il est possible de présenter les résultats sous la forme d'une certification d'analyse, de données internes ou de renseignements tirés d'une recherche documentaire, et ces résultats doivent confirmer le pouvoir de réduction de la viabilité ou de diminution du nombre ou de la concentration des cellules, spores, particules virales, etc. Ces renseignements peuvent être exprimés en pourcentage de réduction de la viabilité de la substance pour une méthode ou période donnée, ou d'une autre unité de mesure bien décrite et pertinente pour confirmer que la méthode de traitement décrite est efficace.

Lorsque des lois municipales, provinciales ou fédérales ou des réglementations sont citées en référence, fournir un exemplaire des extraits pertinents. Fournir également des exemplaires des permis, licences, certificats ou toute autre autorisation requise concernant le rejet ou l'élimination des déchets de l'installation de fabrication.

Lorsque la substance déclarée est une source de métabolites secondaires (y compris de toxines) qui risquent d'atteindre des milieux liquides ou d'être présents dans les déchets, il faut décrire l'efficacité de l'inactivation ou du confinement de ces métabolites dans la discussion sur les méthodes de traitement et procédures d'élimination des déchets.

S'il n'y a pas de procédures en place pour le traitement et l'élimination des déchets ou si de telles procédures ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

Dans le cas de l'importation seulement, fournir des renseignements sur l'élimination des matières et déchets contaminés, afin de satisfaire aux exigences des alinéas 3e) et 3f) de l'annexe 1.

## **3. Les renseignements ci-après concernant l'introduction du micro-organisme :**

### **3a) l'utilisation prévue et toute utilisation potentielle**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'utilisation prévue de la substance, liée à son mode d'action connu. Il est possible de fournir des renseignements issus d'essais cliniques et de la brochure de l'investigateur, ou de mettre en référence des sections précédentes de la DSN décrivant les essais cliniques.

Les utilisations potentielles peuvent comprendre des plans d'essais cliniques pour le traitement d'autres maladies ou la commercialisation de produits contenant la substance déclarée.

### **3b) l'historique de son utilisation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'historique d'utilisation de la substance au Canada ou dans tout autre pays. Les renseignements tirés d'essais cliniques antérieurs ou en cours et/ou de la brochure de l'investigateur peuvent venir supporter cet élément d'information.

### **3c) une comparaison entre l'habitat naturel du micro-organisme et l'habitat dans les lieux d'introduction potentiels, ainsi que la nature de la sélection qui peut s'opérer sur le micro-organisme dans ces lieux potentiels**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est introduite dans le corps humain, lequel se compare difficilement aux habitats naturels dans l'environnement.*

### **3d) la description du procédé d'introduction, notamment :**

#### **3d)(i) la méthode d'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'équipement et les méthodes d'application proposés pour la substance, y compris le mode d'administration de la substance aux patients.

Cette description doit aussi comprendre les éléments suivants :

- L'état physique de la substance
- La nature de la préparation
- La méthode d'administration de la préparation.

Décrire également toutes les procédures de biosécurité nécessaires, notamment les précautions de manipulation et l'équipement de protection individuelle.

#### **3d)(ii) la quantité, la fréquence et la durée de l'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la quantité prévue et recommandée (nombre de doses et concentration de la dose), la fréquence et la durée d'application de la substance.

Fournir des détails relatifs à l'essai clinique et à la brochure de l'investigateur. Dans le cas d'un produit thérapeutique autorisé, fournir également la posologie du traitement, ainsi que la fréquence de la durée d'un traitement typique.

### **3d)(iii) les activités relatives à l'introduction**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut traiter de l'administration d'autres produits thérapeutiques en lien avec l'essai clinique ou de la surveillance des patients, le cas échéant. Il est également possible de fournir un exemplaire de la monographie du produit ou de toute directive donnée aux patients, le cas échéant. S'il n'y a pas d'autres activités relatives à l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

### **3e) la description des plans d'urgence en cas de rejet accidentel**

Décrire tout plan d'urgence en cas de rejet accidentel de la substance pendant son transport, son entreposage, sa manipulation, son utilisation et son élimination. Ces plans peuvent comprendre tout renseignement accessible sur les procédures et l'équipement relatifs à la décontamination des lieux, l'élimination et le confinement, ainsi que la formation et les critères de mise en application des plans d'urgence.

S'il n'y a pas de plans d'urgence, il faut le mentionner.

### **3f) la description des méthodes recommandées pour mettre fin à l'introduction du micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'élimination de la portion inutilisée de la substance. Cela comprend des renseignements relatifs au renvoi de la substance ou du produit au fournisseur, au fabricant ou à la pharmacie. Fournir aussi toutes les procédures en place ou les paramètres relatifs à l'arrêt de l'essai clinique, ainsi que les procédures à suivre pour le traitement et l'élimination des déchets biologiques dangereux. Indiquer si des règlements régionaux ou nationaux sont respectés.

S'il n'y a pas de procédures relatives à l'arrêt de l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

## **4. Les renseignements ci-après concernant le devenir du micro-organisme dans l'environnement :**

### **4a) l'identification des espèces de végétaux et d'animaux susceptibles d'être exposées au micro-organisme et, lorsque l'infectivité, la pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, la toxicité et la toxogénicité ont été précisées au titre du sous-alinéa 1f)(ii), l'identification des espèces réceptrices susceptibles d'y être exposées**

L'un ou l'autre des énoncés suivants peut être ajouté afin de satisfaire aux exigences en matière de renseignements, le cas échéant :

*Du fait qu'il n'y a ni excrétion ni rejet prévu de la substance déclarée dans l'environnement, aucune espèce végétale ou animale ne risque d'être exposée.*

Ou

*Du fait qu'une excrétion ou un rejet dans l'environnement de la substance déclarée est possible, toute espèce végétale ou animale qui entre en contact avec un être humain traité dans l'environnement canadien risque d'être exposée.*

### **4b) la description des habitats dans lesquels le micro-organisme peut persister ou proliférer**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain; elle ne risque donc pas de persister ou proliférer dans l'environnement.*

**4c) les quantités estimatives du micro-organisme dans l'air, l'eau et le sol aux points d'introduction, ainsi qu'une estimation des tendances de la population du micro-organisme**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas à l'extérieur du corps humain; elle ne devrait donc pas persister ou proliférer dans l'environnement. Il est n'est donc pas pertinent d'en estimer les quantités dans l'environnement.*

**4d) tout autre renseignement sur le devenir du micro-organisme dans l'environnement**

Fournir tous les autres renseignements connus sur la persistance, la prolifération, la dispersion ou toute autre caractéristique pertinente pour la prédiction du devenir de la substance dans l'environnement.

S'il n'y a pas de renseignements supplémentaires à fournir, il faut le mentionner. Autrement, la DSN sera considérée comme incomplète.

**5. Les renseignements ci-après concernant les effets écologiques du micro-organisme :**

**5a) les données des essais servant à déterminer les effets du micro-organisme sur :**

**5a)(i) les espèces aquatiques de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais qui décrivent les effets de la substance sur les espèces aquatiques déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales aquatiques
- Espèces animales vertébrées aquatiques
- Espèces animales invertébrées aquatiques

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) afin de satisfaire aux exigences en matière de données du sous-alinéa 5a)(i) de l'annexe 1 du [Règlement](#)
- Une recherche documentaire sur la souche parentale ou la souche de type sauvage qui indique ce qui suit : si elle est toxique ou non toxique (sélectionner le terme applicable) pour les espèces aquatiques, mais/et (sélectionner le terme applicable) comme la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain, on ne s'attend pas à ce qu'elle soit introduite dans l'environnement ou qu'elle exerce des effets sur les espèces aquatiques advenant le cas où elle serait introduite dans l'environnement.

Il faut fournir une recherche documentaire sur la toxicité de la souche parentale ou de la souche de type sauvage, qui peut se faire au moyen des termes de recherche suivants :

Effet\* indésirable\*, effet\* écologique\*, danger\*, infect\*, opportuniste\*, pathog\*, phytotoxi\*, toxi\*, toxig\*, toxinog\*

ET aquatique\* OU benthique\*

ET vertébré\* OU invertébré\* OU plante\*, terrestre, aquatique, éclosion, infection végétale, flore, mollusque\*, arachnide\*, insecte\*, nématode\*, arthropode\*, abeille\*, larve\*, coléoptère\*, ver\*, amphibien\*, reptile\*, animal\*, mammifère\*, poisson\*

**5a)(ii) les espèces terrestres de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais décrivant les effets de la substance sur les espèces terrestres déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales terrestres
- Espèces animales vertébrées terrestres
- Espèces animales invertébrées terrestres

Il est possible de fournir des données issues d'essais précliniques pour satisfaire aux exigences relatives aux espèces animales vertébrées terrestres. Il faut fournir des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence.

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences en matière de données sur les espèces terrestres de végétaux et d'invertébrés figurant au sous-alinéa 5a)(ii) de l'annexe 1 du [Règlement](#).
- Une recherche documentaire sur la souche parentale ou la souche de type sauvage qui indique ce qui suit : si elle est toxique ou non toxique (sélectionner le terme applicable) pour les espèces terrestres de végétaux et d'invertébrés, mais/et (sélectionner le terme applicable) comme la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain, on ne s'attend pas à ce qu'elle soit introduite dans l'environnement ou qu'elle ait des effets sur ces espèces advenant le cas où elle serait introduite dans l'environnement.

Il faut fournir une recherche documentaire sur la toxicité de la souche parentale ou de la souche de type sauvage, qui peut se faire au moyen des termes de recherche suivants :

effet\* indésirable\*, effet\* écologique\*, danger\*, infect\*, opportuniste\*, pathog\*, phytotoxi\*, toxi\*, toxig\*, toxinog\*

ET terrestre\* OU benthique\*

ET invertébré\* OU plante\*, éclosion, infection végétale, flore, mollusque\*, arachnide\*, insecte\*, nématode\*, arthropode\*, abeille\*, larve\*, coléoptère\*, ver\*, amphibien\*

**5b) le rôle du micro-organisme quant aux effets écologiques nocifs**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors du corps humain; elle ne devrait donc pas contribuer à :*

- *Tout effet nocif concernant les végétaux, les animaux, le microbiote ou les processus écologiques (y compris les effets physicochimiques)*
- *Tout autre effet écologique nocif qui n'est pas déjà traité dans le cadre d'une autre exigence en matière de renseignements.*

**5c) le risque — associé au micro-organisme — de répercussions environnementales défavorables qui pourraient influencer sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*Comme il est mentionné au sous-alinéa 1f)(v), la substance déclarée ne se réplique pas et ne survit pas en dehors de l'organisme humain. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elle ait des répercussions environnementales défavorables qui pourraient influencer sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique.*

**6. Les renseignements ci-après concernant les effets du micro-organisme sur la santé humaine :**

**6a) toute documentation relative au rôle du micro-organisme quant aux effets nocifs sur la santé humaine et la description des caractéristiques qui le distinguent des agents pathogènes connus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements relatifs au rôle réel ou potentiel joué par la substance déclarée dans tout effet nocif sur la santé humaine (p. ex. infection, maladie, symptômes de maladie ou de problème de santé, effet toxique, réaction allergique, etc.).

Pour satisfaire à cette exigence, Il est possible de fournir une analyse de la documentation scientifique et décrire en détail le rôle réel ou potentiel documenté de la substance déclarée et/ou d'une substance substitut appropriée quant aux effets nocifs sur la santé humaine, ou l'absence de ces effets, le cas échéant.

Cette analyse documentaire devrait faire état de la stratégie de recherche (mots-clés, période de recherche) et des bases de données utilisées, et devrait traiter de ce qui suit :

- Le nombre de cas signalés ou l'incidence dans une population
- Les caractéristiques démographiques des cas signalés (p. ex. personnes âgées, enfants, personnes immunodéprimées, par ailleurs en bonne santé, etc.);
- La nature et la gravité des effets (p ex. superficiels, généralisés, infections profondes, aigus, chroniques, symptômes, etc.)
- Les types d'exposition associés aux effets nocifs
- Les lieux géographiques où les cas signalés sont survenus

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

effet\* nocif\*, maladie\*, danger\*, immuno\*, allergène\*, infect\*, invasi\*, éclosion, opportuniste\*, pathog\*, risque\*, virulen\*, résist\*, immunodépr\*, chronique\*, aigu\*, malad\*, déclar\*, exposé\* de cas, hôpita\*, clinique\*, décès, humain\*, santé

Si la substance ou le matériel génétique introduit n'est associé à aucun effet nocif sur la santé humaine, il faut fournir la stratégie de recherche scientifique (mots clés et période de recherche) et les bases de données utilisées, qui révèlent l'absence de résultats à cet égard.

Il est possible de fournir des données et des renseignements issus d'essais cliniques antérieurs en vue de satisfaire à cette exigence. Il est également possible de citer en référence des renseignements et des données d'essai qui figurent dans la brochure de l'investigateur.

Après la fin de la période d'évaluation de la DSN :

Si de nouveaux effets nocifs sur la santé humaine sont signalés après l'utilisation de la substance déclarée, il faut faire parvenir ces renseignements au Programme des SN le plus tôt possible après leur signalement. La substance déclarée fera alors l'objet d'une nouvelle évaluation une fois que ces nouvelles informations seront fournies.

### **6b) les données des essais de sensibilité aux antibiotiques**

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6b) de l'annexe 1 du [Règlement](#).
- Une confirmation de l'absence de gènes de résistance aux antimicrobiens (antibiotiques ou antiviraux ou antifongiques), en conformité avec l'information donnée à l'alinéa 1d) de l'annexe 1.

Une explication des raisons pour lesquelles l'essai n'est pas nécessaire pour déterminer si la substance est toxique ou pourrait devenir toxique.

### **6c) les données des essais de pathogénicité valables pour des micro-organismes apparentés de nature anthropopathogène**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les données exigées se rapportent aux essais de pathogénicité effectués sur la substance pour déterminer sa pathogénicité pour les humains, y compris l'infectivité, la latence, l'élimination des tissus et des organes et les effets toxicologiques potentiels.

Il est possible de fournir des données issues d'essais précliniques et cliniques en vue de satisfaire à cette exigence. Il est possible de mettre en référence des données d'essai décrites dans la brochure de l'investigateur. Fournir tous les renseignements nécessaires à une description complète et précise des procédures et des résultats d'essai, ainsi que toutes les données d'essai (y compris les données brutes à l'appui) et les analyses qui permettront au Programme des SN de parvenir à une conclusion indépendante. Il faut fournir des exemplaires des documents de certification signés si un agrément ou une certification est mentionné (p. ex. bonnes pratiques de laboratoire ou *Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6c) de l'annexe 1 du [Règlement](#).

- Une explication des raisons pour lesquelles l'essai n'est pas nécessaire pour déterminer si la substance est toxique ou pourrait devenir toxique.

#### **6d) le risque de réactions immunologiques nocives chez les personnes exposées au micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur la capacité de la substance déclarée à déclencher des réactions immunologiques nocives (p. ex. réactions allergiques, hypersensibilité retardée, etc.).

Préciser également :

- Le type et la gravité de l'effet (prévu ou inattendu)
- La nature de l'exposition ayant précédé l'effet
- La fréquence, la durée et la gravité de l'effet
- Une brève description des méthodes cliniques permettant de traiter les effets indésirables, le cas échéant
- La proportion des personnes exposées qui ont présenté la réaction

Si les renseignements accessibles ne comportent aucune indication de réaction immunologique nocive chez les personnes exposées à la substance déclarée, le déclarant doit quand même préciser la durée de l'exposition potentielle, la nature de cette exposition potentielle et le système de déclaration des effets qui est en place.

Il faut aussi fournir des renseignements pertinents sur les réactions immunologiques survenues dans tous les essais précliniques et cliniques.

#### **6e) le nombre estimatif de personnes susceptibles d'être exposées au micro-organisme et le degré d'exposition**

Fournir une estimation du nombre de personnes (dans les milieux de travail et le grand public) qui risquent d'être exposées à la substance au Canada pendant :

- La fabrication au Canada (y compris la recherche et le développement, l'installation pilote et la production commerciale)
- Le transport et la manutention
- Le traitement
- L'entreposage
- L'utilisation prévue (p. ex. patients, personnel infirmier formé, cliniciens, contacts du patient)
- L'élimination, la destruction et le recyclage

Fournir les éléments suivants :

- Le nombre d'essais cliniques et le nombre de participants à chaque essai clinique (et si de futurs essais cliniques sont prévus, une estimation du nombre d'essais prévus et du nombre prévu de participants à chacun de ces essais).
- Des renseignements sur l'incidence de la maladie au Canada. Exemple : « On estime que la maladie pour laquelle ce traitement a été mis au point touche 10 000 personnes par année au Canada. »

Une estimation du nombre de patients qui devraient recevoir la substance dans le cadre de leur traitement, advenant le cas où celle-ci serait commercialisée.

**7. Tout autre renseignement et toute donnée d'essai, dont dispose la personne ou auxquels elle peut normalement avoir accès, à l'égard du micro-organisme qui permettent de déterminer les dangers que celui-ci présente pour l'environnement et la santé humaine**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

L'expression « tout autre renseignement » désigne tout renseignement pertinent qui n'est pas déjà fourni parmi les renseignements exigés. Cette section doit comprendre un résumé de tout autre renseignement et toute donnée d'essai dont dispose la personne (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) ou auxquels elle peut normalement avoir accès.

L'expression « dont dispose la personne » (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) » signifie que les renseignements se trouvent à l'un ou l'autre des emplacements suivants :

- Les bureaux de la société au Canada si la DSN a été soumis par une entreprise canadienne; et/ou
- Les bureaux de la société à l'étranger si la DSN a été soumis par une entreprise étrangère par l'entremise d'un agent canadien.

L'expression « auxquels elle peut normalement avoir accès » s'applique aux renseignements qui se trouvent dans n'importe quel bureau de l'entreprise, n'importe où dans le monde, ou dans un autre endroit où le déclarant peut obtenir l'information.

Le résumé des renseignements supplémentaires accessibles doit contenir suffisamment de détails sur la méthodologie et les résultats pour permettre au Programme des SN de déterminer la pertinence et la validité scientifique des renseignements.

Le Programme des SN peut demander à voir les renseignements accessibles ou un rapport d'essai complet (dans le cas des données d'essai, y compris des données brutes) après avoir examiné les résumés fournis.

Tout renseignement supplémentaire fourni doit contribuer à la détermination des dangers pour l'environnement et la santé humaine et être pertinent par rapport au degré d'exposition environnementale et humaine à la substance. En voici des exemples :

- Les données expérimentales (y compris les résultats négatifs et positifs);
- La brochure de l'investigateur;
- La monographie du produit, le cas échéant;
- La fiche de données de sécurité, le cas échéant;
- Les résultats des recherches dans la documentation scientifique, y compris les sources d'information (bases de données), la période de recherche, la stratégie de recherche et les termes utilisés;
- Les déclarations d'incidents liés au produit ou les résultats d'études révélant le risque pour les employés, les consommateurs, les clients, le public ou l'environnement (évaluation environnementale ou modélisation du devenir environnemental) pouvant résulter de l'utilisation de la substance;
- L'information et les données révélant son efficacité; et
- Les évaluations des risques effectuées antérieurement sur la substance déclarée (par exemple, une évaluation des risques environnementaux réalisée pour un autre organisme).

S'il n'y a pas de renseignements ni d'autres données que l'information déjà fournie dans la DSN, il faut le mentionner.

**8. Le nom des autres organismes publics, à l'étranger ou au Canada, qui ont été avisés par la personne de la fabrication ou de l'importation du micro-organisme, et l'objet de l'avis**

Nommer toute autre entité publique, au Canada ou à l'étranger, qui a été avisée de l'importation ou de la fabrication de la substance, ainsi que l'objet de cet avis.

Mentionner ce qui suit :

1. Le nom de l'organisme public, soit son nom au complet, ainsi que la ville et le pays où il se trouve, si ces renseignements sont connus
2. Le numéro de dossier attribué par l'organisme public, le résultat de l'évaluation et les mesures de gestion des risques imposées par l'organisme, le cas échéant, si ces renseignements sont connus

Exemple :

- Une DEC a été soumise à Santé Canada.
- Un fournisseur américain a avisé l'*Environmental Protection Agency* des États-Unis suivant les dispositions de la *Toxic Substances Control Act* (TSCA).

Si aucun autre organisme public n'a été avisé, il faut le mentionner.

**9. La description ou la notice des protocoles d'essai suivis pour la production des données d'essai, y compris les méthodes d'essai, les substances de référence ainsi que les méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Si des données sont fournies pour répondre à une exigence en matière de renseignements, il faut décrire clairement les conditions d'essai, ainsi que les méthodes et les protocoles qui ont servi à la production et à la déclaration des données d'essai. Les conditions et les méthodes d'essai doivent être conformes aux méthodes normalisées.

Mentionner clairement l'essai utilisé et sa source. Fournir aussi une description des méthodes d'essai, y compris entre autres les éléments suivants :

- La substance à l'essai, y compris tout numéro d'identification ou de référence utilisé dans le rapport de recherche
- La description des contrôles négatifs et positifs utilisés et toute autre souche pertinente utilisée aux fins de comparaison, le cas échéant
- Les méthodes d'assurance et de contrôle de la qualité
- Une description détaillée de la méthode d'essai suivie, avec référence à tout essai normalisé; l'identification de tout écart par rapport aux protocoles normalisés ou prévus; la conformité de l'essai aux pratiques énoncées dans les « Principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire » (BPL); les déclarations et la documentation requises relativement à l'assurance de la qualité et aux BPL
- La conformité de l'essai à une norme autre que les BPL; le nom et l'adresse du centre d'essai;

le nom et la signature de la personne responsable de l'étude; les dates de début et de fin de l'étude; les documents de certification ou d'agrément, le cas échéant

Il faut fournir des exemplaires complets de toutes les méthodes et de tous les protocoles mentionnés dans la DSN, y compris des protocoles ou méthodes publiés accessibles dans les textes de référence normalisés.

Si des dérogations ont été demandés au lieu de fournir des données d'essai pour répondre à une exigence en matière de renseignements, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'énumérer les procédures d'essai, il faut le mentionner.

## **Directives pour les substances répliquatives**

### **1. Les renseignements ci-après concernant le micro-organisme :**

#### **1a) l'identification et les renseignements à l'appui**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut attribuer une dénomination taxonomique valable et bien étayée à la substance déclarée. Cette dénomination taxonomique servira de pierre angulaire à la déclaration et à l'évaluation des risques.

Le déclarant doit faire un effort raisonnable pour établir et valider la dénomination qui servira à identifier la substance.

Lorsque la substance a été génétiquement modifiée, l'identité de la substance doit faire état des sources du matériel génétique et des modifications.

Dans le cas des virus, fournir un fichier FASTA du génome de l'organisme modifié.

#### **1b) les synonymes ainsi que les noms communs et périmés**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir tous les noms communs et périmés de la substance déclarée, ainsi que de la substance ou de la souche d'origine, et les synonymes. Il faut également indiquer tous les codes connus, employés à l'interne par les entreprises, ainsi que les dénominations et synonymes de la collection de cultures qui figurent dans des rapports ou des articles de recherche.

S'il n'y en a pas, il faut le mentionner.

#### **1c) l'historique de la souche**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'historique de la substance déclarée, depuis sa source originale d'isolement (isolat environnemental ou clinique, etc.) jusqu'à l'obtention de la substance déclarée. Ces renseignements doivent comprendre ce qui suit :

1. Des renseignements ou des exemplaires de tout rapport publié sur l'isolement de la substance d'origine ou de la substance déclarée
2. Une description détaillée du développement de la substance déclarée, depuis ses lignées parentales et ancestrales jusqu'à sa forme actuelle, et de sa chaîne de possession. Cela devrait comprendre ce qui suit, le cas échéant :
  - i. Les noms des substances intermédiaires et une description des caractères nouveaux
  - ii. Une description détaillée des modifications génétiques antérieures ou des modes de sélection; une description de la technique de modification, de l'emplacement de ces modifications (chromosome(s), gène(s) ou plasmide(s); présence d'ADN introduit dans un élément transposable); et toute entrée dans GenBank, mis à part les modifications déjà décrites dans la section traitant des modifications apportées à la substance [alinéa 1d) de l'annexe 1]
  - iii. Toutes les conditions de conservation et de culture (y compris le type de cellules hôtes ou de milieu utilisé pour la croissance de la substance)
3. Si la substance déclarée a été déposée dans une ou plusieurs banques de collections de cultures, leur nom accompagné du numéro d'accès (p. ex. American Type Culture Collection, ATCC 1234)

**1d) la description des modifications apportées au micro-organisme, notamment :**

**1d)(i) le but des modifications**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une description de l'objectif de chaque modification apportée à la substance. Si la substance n'a pas été modifiée, il faut le mentionner.

**1d)(ii) les méthodes et le processus suivis pour les effectuer**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes appliquées et les étapes suivies pour apporter toute modification dirigée ou délibérée à la substance. Si la substance a été modifiée à l'aide de techniques de l'ADN recombinant ou d'édition génomique, la description doit comporter les éléments suivants :

- Les stratégies et les procédés de clonage, y compris des représentations schématiques des modifications apportées, étiquetées clairement
- Une description détaillée de la construction du vecteur (p. ex. virus utilisés pour modifier les cellules en thérapie génique), ainsi que des renseignements sur les éléments fonctionnels du vecteur et les raisons justifiant leur conservation ou leur retrait (comme les promoteurs et autres éléments de régulation, les éléments de réplication, les gènes structuraux, les marqueurs de sélection, etc.)
- Les caractéristiques du vecteur (p. ex. navette, conjugatif, auto-transmissible, mobilisable)
- Les méthodes de transfert d'ADN employées (conjugaison, transformation, transduction, électroporation, microinjection, injection balistique)
- Les séquences insérées ou modifiées, ou la cassette d'expression, et en cas d'insertions, le nombre de copies des inserts et/ou le nombre de copies des vecteurs; dans le cas de délétions, la taille des zones supprimées ainsi que leurs caractéristiques fonctionnelles

**1d)(iii) les modifications phénotypiques et génotypiques qui ont découlé du processus visé au sous-alinéa (ii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les modifications des caractéristiques physiologiques et des fonctions biologiques connues qui découlent des modifications apportées à la substance. Les modifications imprévues devraient également être indiquées.

La description des modifications génétiques pourrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'analyse avec des enzymes de restriction
- La carte de restriction
- L'analyse de l'hybridation moléculaire (sonde génique) (p. ex. l'analyse par transfert de Southern)
- La réaction en chaîne de la polymérase
- L'analyse de la séquence d'ADN
- L'analyse électrophorétique

La description des modifications phénotypiques devrait prendre appui sur ce qui suit :

- L'expression des produits du matériel génétique inséré (p. ex. analyse par transfert Western, CLHP, RT-PCR, etc.)
- La réaction relative aux marqueurs de sélection insérés, le cas échéant
- Les modifications physiologiques en fonction du matériel génétique inséré, modifié ou supprimé
- Les données de cytométrie de flux

Fournir des exemplaires complets de tous les rapports d'essai ou d'analyse cités.

**1d)(iv) la stabilité des modifications visées au sous-alinéa (iii)**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la stabilité, sur plusieurs générations, des modifications connues qui découlent des modifications apportées à la substance.

La réponse devrait inclure l'information qui suit :

- Le nombre de générations utilisées pour déterminer la stabilité
- La stabilité génétique (intégration chromosomique ou maintien épisomique, à l'aide d'une analyse de l'ADN) avec et sans pression de sélection
- La transmission du phénotype sur le nombre de générations des essais
- Une description de la méthode d'essai utilisée, y compris de la pertinence ou de l'acceptabilité du nombre de générations utilisées pour déterminer la stabilité génétique ou phénotypique

Fournir des exemplaires complets des rapports de tous les essais cités en référence.

**1d)(v) la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique inséré**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la nature, la source et la fonction de tout matériel génétique introduit dans la substance à la suite d'une modification, par quelque moyen que ce soit, notamment :

- La taille du matériel génétique inséré
- La source de tout matériel génétique inséré, y compris la dénomination taxonomique des donneurs
- Les caractéristiques fonctionnelles du matériel génétique inséré (par exemple, la fonction de régulation, les origines de répllication, les séquences codantes ou non codantes, les marqueurs de sélection, le promoteur)
- La séquence nucléotidique (en format FASTA) ou son numéro d'accès dans une base de données publique et une analyse de séquence
- Le nombre de copies et l'emplacement du matériel génétique inséré, le cas échéant.

Si aucun matériel génétique n'a été inséré, il faut le mentionner.

### **1e) la description des méthodes pouvant servir à différencier et à détecter le micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les méthodes disponibles qui pourraient servir à détecter la substance (par exemple, dans un produit ou dans l'environnement) et à la distinguer des niveaux de fond. Il est possible de faire référence aux renseignements fournis au sous-alinéa 1d)(iii) de l'annexe 1. Si aucune méthode n'existe ou n'a été mise au point, il faut en proposer une. Il faut supporter la validité des méthodes décrites ou proposées par des données probantes de nature scientifique.

### **1f) la description des caractéristiques biologiques et écologiques du micro-organisme, notamment :**

#### **1f)(i) son cycle de vie**

Fournir des renseignements qui décrivent le cycle de vie de la souche parentale ou de type sauvage avec une justification de l'organisme substitut (voir le paragraphe des Lignes directrices sur *l'organisme substitut*), y compris ceux-ci, le cas échéant :

- Les caractéristiques propres à chaque étape et forme du cycle de vie
- Les cycles de reproduction sexuée et asexuée
- La relation avec d'autres organismes (p. ex. commensale, parasitique, symbiotique)
- Les mécanismes de survie aux contraintes biotiques ou abiotiques, comme la formation de spores, de kystes ou de biofilms

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

dispers\*, « cycle de vie », vie ET cycle, spor\*, persist\*, prolif\*, répli\*, spore, survie, cycle pathologique, biofilm, propagation.

#### **1f)(ii) son infectivité, sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, sa toxicité et sa toxogénicité**

Fournir des renseignements sur l'infectivité ou la pathogénicité pour les végétaux, les vertébrés et invertébrés, ainsi que sur la toxicité ou la toxogénicité de la substance. (Les renseignements relatifs aux êtres humains doivent figurer à l'alinéa 6a) de l'annexe 1). Les renseignements à fournir doivent inclure ce qui suit, le cas échéant :

- La capacité de colonisation
- La capacité d'infection et la voie d'infection
- La présence de facteurs de virulence
- La transmission de la substance entre les hôtes
- La contribution de la substance à une action parasitaire ou en tant qu'agent pathogène obligatoire ou opportuniste (toute maladie causée par la substance)
- La gamme d'hôtes ou tout biote connu pour être sensible à la substance
- La production de toxines et les conditions dans lesquelles elles sont produites
- Toute toxicité connue liée aux métabolites produits par la substance

Il est également possible de fournir des données précliniques en vue de satisfaire aux exigences en matière de renseignements. Il faut fournir des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

« répercussion\* néfaste\* sur l'environnement », « effet\* indésirable\* », antagoniste\*, carcinog\*, cytotoxi\*, maladie\*, dispers\*, « effet\* écologique\* », génotoxi\*, danger\*, infect\*, invasi\*, éclosion, opportuniste\*, pathogène\*, phytotoxique\*, risque\*, toxi\*, toxig\*, virulen\*, cycle de la maladie, déclin de la population, prédat\*, biocide\*, lutte biologique

#### **1f)(iii) sa résistance aux antibiotiques et sa tolérance aux métaux et aux pesticides**

La sensibilité aux antimicrobiens (y compris la résistance aux antibiotiques) figure à l'alinéa 6b) de l'annexe 1.

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est destinée seulement à l'introduction dans le corps humain. Par conséquent, la tolérance aux métaux et aux pesticides de l'environnement n'est pas pertinente.*

#### **1f)(iv) son rôle dans les cycles biogéochimiques**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée ne jouera aucun rôle direct dans les cycles biogéochimiques.*

#### **1f)(v) les conditions nécessaires à sa survie, à sa croissance et à sa réplication et les conditions qui limitent ces processus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut fournir des renseignements qui décrivent les conditions optimales, et leur fourchette acceptable, au regard des paramètres environnementaux qui favorisent la survie et la réplication de la substance, notamment :

- pH
- Température

- Salinité
- Oxygène et nutriments
- Humidité

Décrire la sensibilité de la substance aux désinfectants, les paramètres d'inactivation physique (p. ex. rayonnement UV, chaleur, etc.), ainsi que sa survie en dehors de l'hôte. Il faut supporter toutes les affirmations par des données d'essai ou des renseignements provenant de la recherche documentaire.

**1f)(vi) les mécanismes de sa dispersion et les modes d'interaction avec les agents de dispersion**

Les renseignements doivent décrire les mécanismes de dispersion de la substance dans l'environnement (par exemple, dispersion par les aérosols, l'eau ou des vecteurs animaux). Il faut mentionner les modes d'interaction avec des agents de dispersion, comme les vecteurs animaux, et la capacité de se propager ailleurs, en raison du mode de croissance ou de la méthode d'application.

Si possible, fournir des renseignements ou des données sur la possibilité d'excrétion de la substance dans l'environnement par les hôtes visés.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

dispers\*, devenir\*, invasi\*, spor\*, spore, persist\*, prolif\*, répli\*, survi\*, propag\*, climat\*

**1g) la description de son mode d'action par rapport à l'utilisation à laquelle il est destiné**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire le mode d'action de la substance en fonction de son utilisation prévue. Le mode d'action désigne les mécanismes sous-jacents par lesquels la substance exerce sa fonction (p. ex. expression de l'antigène qui entraînera la production d'anticorps).

Les renseignements tirés des études liées à la mise au point du produit, des études d'efficacité et d'une recherche documentaire peuvent être suffisants. Fournir les données des essais précliniques et/ou cliniques, le cas échéant. Fournir des résumés détaillés de la brochure de l'investigateur et/ou des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence. Si possible, ajouter un schéma qui illustre le mode d'action.

**1h) l'identification de tout brevet ou demande de brevet, selon le cas**

Si le déclarant a reçu ou demandé un brevet qui s'applique à la substance déclarée ou au produit final qui contient la substance déclarée, au Canada ou ailleurs, il doit fournir les renseignements suivants :

1. L'autorité à laquelle la demande a été présentée ou qui a émis le brevet
2. Le numéro de brevet ou le numéro de la demande
3. Un exemplaire du brevet ou de la demande de brevet, ou un lien vers le brevet sur Internet

Si aucun brevet n'a été demandé ni accordé, il faut le mentionner.

**1i) la dispersion — par transfert de gènes — de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, notamment une description :**

**1i)(i) des bases génétiques de sa pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de sa toxinogénicité et de sa résistance aux antibiotiques**

Dans le cas des substances qui ne contiennent pas de gènes pour la résistance aux antimicrobiens, l'infectivité, la pathogénicité, la toxinogénicité ou la toxicité pour les espèces non humaines, il est possible de rédiger un énoncé à cet égard avec une référence à la section sur les modifications génétiques (alinéa 1d) de l'annexe 1) et à la section sur les caractéristiques biologiques et écologiques (alinéa 1f) de l'annexe 1), le cas échéant.

Dans le cas des substances qui contiennent des gènes pour la résistance aux antimicrobiens, l'infectiosité, la pathogénicité, la toxinogénicité ou la toxicité pour les espèces non humaines, il faut en faire la description.

Ces renseignements devraient se rapporter à ce qui suit :

- Les gènes ou les îlots génomiques qui entrent en jeu dans la pathogénicité pour des espèces non humaines, la toxinogénicité et la résistance aux antimicrobiens, si connus, y compris le nombre de gènes codant pour les traits liés à la pathogénicité, la toxinogénicité ou la résistance aux antimicrobiens, leur emplacement (chromosomique ou extrachromosomique) et leur position;
- S'il n'y en a aucun, il faut le mentionner.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

Effet\* indésirable\*, antibiotique\*, antifongique\*, antivira\*, antimicrobien\*, transfert de gènes, transfert, génotoxi\*, danger\*, infect\*, invasi\*, pathog\*, persist\*, résist\*, dispers\*, toxi\*, toxig\*, toxinog\*, virulen\*

**1i)(ii) de sa capacité de transférer des gènes**

Décrire la capacité de transfert du matériel génétique de la substance à d'autres organismes, le cas échéant. Cela comprend des renseignements sur la présence d'éléments génétiques mobiles (p. ex. plasmides, éléments transposables et séquences virales intégrées). Les renseignements relatifs à ces éléments génétiques devraient inclure ce qui suit :

- Taille et nombre de copies
- Gamme d'hôtes
- Groupe d'incompatibilité
- Capacité de mobilisation et caractère conjugatif
- Spécificité d'insertion
- Potentiel de transduction ou de transposition.

Il est possible d'inclure un renvoi vers les documents applicables précédemment visés au sous-alinéa 1i)(i) de l'annexe 1.

**1i)(iii) des conditions qui pourraient entraîner la dispersion de ses caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antibiotiques, avec mention de l'existence probable ou non de ces conditions aux lieux d'introduction ou dans l'aire de dispersion du micro-organisme**

Décrire les conditions environnementales qui peuvent influencer la capacité de transfert de gènes en favorisant ou en atténuant la dispersion des caractéristiques de pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, de toxinogénicité et de résistance aux antimicrobiens. Indiquer si ces conditions sont susceptibles d'exister aux lieux d'introduction de la substance déclarée. Il est possible d'inclure un renvoi vers les documents applicables précédemment visés au sous-alinéa 1i)(i) de l'annexe 1.

**1j) la description de sa répartition géographique**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La répartition géographique de la substance déclarée est déterminée par l'emplacement des usines de fabrication, des centres de traitement et des humains/hôtes/receveurs auxquels est destiné le médicament biologique contenant la substance déclarée.*

**2. Les renseignements ci-après concernant la fabrication et l'importation du micro-organisme :**

**2a) les noms commerciaux du micro-organisme et le nom des fabricants, importateurs et vendeurs**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Mentionner tous les noms commerciaux connus ou à venir de la substance, y compris les noms précédemment utilisés pour identifier la substance ou sa préparation.

Mentionner également le nom du fabricant de la substance, et si la substance doit être importée au Canada, le nom des importateurs et la liste complète des noms et adresses de tous les points de distribution potentiels et/ou confirmés (par exemple, les fournisseurs, les centres d'essais cliniques, les formulateurs et préparateurs). S'il n'y a pas de noms commerciaux, de fabricants, d'importateurs ou de fournisseurs, il faut le mentionner.

Fournir des renseignements relatifs au(x) centre(s) d'essai(s) clinique(s) et aux paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement du(des) centre(s) d'essai(s) clinique(s). Si un centre d'essai clinique n'a pas encore été sélectionné, les paramètres utilisés pour sélectionner l'emplacement d'un tel centre seront suffisants pour satisfaire à cette exigence en matière de renseignements.

**2b) l'identification des lieux de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Identifier tous les lieux prévus (adresse) de fabrication de la substance au Canada. S'il n'y a pas de lieu de fabrication au Canada, il faut le mentionner.

**2c) l'état physique de la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la forme physique de la substance dans la préparation (par exemple, poudre, solution, vapeur).

## **2d) la concentration du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir la concentration de la substance dans la préparation commerciale. Voici quelques exemples d'unités de concentration pouvant être utilisés :

- unité formant colonie par millilitre (UFC/ml) ou par gramme (UFC/g)
- nombre de spores par millilitre (spores/ml) ou par gramme (spores/g)
- unité formant plage par millilitre (UFP/ml) ou par gramme (UFP/g)
- particule virale par millilitre (pv/ml) ou par gramme (pv/g)
- unité de foyers fluorescents par millilitre (UFF/ml) ou par gramme (UFF/g)
- dose infectieuse en culture tissulaire (DICT)
- copie du génome par millilitre (CG/ml) ou par gramme (CG/g)
- nombre de cellules par millilitre (cellules/ml) ou par gramme (cellules/g)

## **2e) l'identification et la concentration des autres ingrédients et des contaminants présents dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une liste de tous les ingrédients (actifs et inactifs) qui composent la préparation, accompagnés de leur concentration relative. Par exemple, nommer toute substance ajoutée à la préparation pour stimuler la croissance ou l'activité métabolique de la substance déclarée, et tout véhicule. Il faut également fournir un certificat d'analyse d'échantillons représentatifs.

## **2f) la viabilité du micro-organisme dans la préparation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la viabilité et la durée de conservation prévue de la substance dans la préparation en tenant compte des procédures d'entreposage recommandées. Exprimer la durée de conservation sous la forme d'un pourcentage de cellules viables restantes dans la préparation après une période de conservation donnée, calculée en fonction de la viabilité au moment de la production et de la viabilité à la fin de la durée de conservation prévue. Fournir les rapports complets des essais cités en référence. S'il n'y a pas encore de données d'essai, il faut le mentionner.

## **2g) la description des méthodes recommandées pour l'entreposage et l'élimination**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les renseignements sur les méthodes d'entreposage doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des conditions d'entreposage recommandées (p. ex. éclairage, humidité, température, etc.)
- Le type de contenants utilisés pour entreposer ou transporter la préparation contenant la substance (p. ex. flacon, seau, sac, contenant résistant aux fuites, aux perforations ou aux chocs, ou muni d'un couvercle)
- Toute recommandation relative à l'entreposage du produit final

Les renseignements sur les méthodes d'élimination doivent comprendre ce qui suit :

- Une description des méthodes recommandées pour l'élimination des portions inutilisées de la substance et de sa préparation, y compris les méthodes recommandées à l'utilisateur final, le cas échéant.

S'il n'y a pas de méthodes d'entreposage et d'élimination recommandées ou si ces méthodes ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

**2h) une estimation de la quantité du micro-organisme qui sera importée ou fabriquée au Canada, selon le cas**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir une estimation de la quantité de substance à fabriquer ou à importer, y compris la quantité fabriquée ou importée au cours des 12 premiers mois, ainsi que la quantité maximale qu'on s'attend à fabriquer ou importer en une période quelconque de 12 mois au cours des trois premières années.

Les unités quantitatives (volume, masse ou quantité de la substance) doivent refléter l'état physique de la préparation (par exemple, « UFC », « ml » pour les liquides ou « g » pour les solides).

Il faut également préciser le nombre prévu ou connu de doses importées ou fabriquées, ainsi que la concentration de l'agent thérapeutique par dose pour un traitement (par exemple un traitement consiste à administrer 4 doses de  $10^8$  UFP/ml), ou le nombre d'unités infectieuses par dose de vaccin). Les renseignements peuvent être liés au nombre estimé de participants à l'essai, s'il est connu.

**2i) la description de l'équipement et des méthodes de fabrication ainsi que des méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire ce qui suit :

- L'équipement utilisé
- Le procédé de fabrication (p. ex. fonctionnement en boucle fermée ou en boucle ouverte)
- La nature du procédé de production (p. ex. par lot ou en continu)
- L'échelle du procédé
- Le maintien de la banque cellulaire
- Les méthodes et conditions de culture (p. ex. fermentation submergée, composition du milieu, température, etc.)
- Toute mesure de confinement et les plans d'urgence en place
- L'élimination des déchets
- Les options d'entreposage à long terme (p. ex. entreposage dans l'azote liquide, lyophilisation, etc.).

La description doit également comporter des plans qui indiquent la circulation du personnel, du matériel et du produit ainsi qu'un schéma du procédé de fabrication qui précise les points d'entrée ou de sortie de toutes les matières premières et de tous les rebus.

Décrire également toute procédure d'assurance et de contrôle de la qualité employée dans la fabrication de la substance, y compris les éléments suivants :

- Résultats de la surveillance
- Vérification de l'intégrité de la souche (identité phénotypique et génotypique)
- Certificat d'analyse du produit contenant la substance
- Description des essais sur les lots (nombre, fréquence, plage et limites de tolérance)
- Mesure des contaminants, résidus et impuretés

Si la substance est importée et non fabriquée au Canada, fournir un résumé du procédé de fabrication, y compris de la préparation et des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité.

## **2j) la description de l'emplacement des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'emplacement de chacune des installations de fabrication au Canada, y compris les environs de chaque installation, notamment sa proximité par rapport aux zones habitées, aux zones agricoles et aux cours d'eau.

Il faut bien décrire toute mesure de confinement en place à l'installation, notamment :

- Le plan d'aménagement de l'installation (p. ex. diagramme ou schéma)
- Une liste des membres du personnel et leur formation
- Une liste indiquant la circulation des matériaux et des produits dans l'installation
- Une description des caractéristiques de confinement (p. ex. filtres d'évacuation, cycle en boucle fermée, etc.)
- Une description des procédures opérationnelles normalisées appliquées en vue d'assurer le confinement de la substance
- Une description des mesures de sécurité en place dans l'installation
- Une description des procédures en place pour le signalement des accidents à l'installation
- Une description de tout transfert de culture entre les unités d'exploitation
- Une description des procédures d'inactivation de la substance
- Une description des procédures d'entreposage et d'élimination des portions inutilisées de la substance
- Une description des mesures d'intervention d'urgence en cas de petits et grands déversements de la substance.

S'il n'y a pas d'installation de fabrication au Canada, il faut le mentionner

## **2k) la description de la nature des rejets potentiels du micro-organisme en provenance des installations de fabrication au Canada ou des installations où il sera importé, selon le cas, ainsi que les méthodes de contrôle des rejets**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire les émissions ou les rejets prévus ou potentiels de la substance, y compris les rejets traités et non traités (liquides, solides, gazeux), depuis l'installation de fabrication ou l'installation vers laquelle la substance sera importée, y compris les centres d'essai clinique.

Estimer la quantité probable de substance et/ou de métabolites préoccupants qui sera rejetée dans les effluents, ainsi les émissions probables durant la fabrication par lots ou continue. Il faut préciser le nombre de lots à produire en une année et le volume de l'effluent.

Décrire toute procédure opérationnelle normalisée mise en place pour limiter les rejets depuis l'installation, y compris l'application des règlements territoriaux, provinciaux, municipaux ou administratifs, dans le dessein de prévenir des rejets à grande échelle.

## **2l) la description des procédés de traitement et d'élimination des déchets contenant le micro-organisme qui proviennent des installations de fabrication au Canada**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la gestion des déchets des installations de fabrication. Ces mesures de gestion des déchets peuvent faire partie des procédures d'assurance et de contrôle de la qualité déjà en place à l'installation de fabrication. La manipulation et l'élimination des déchets peuvent entre autres se rapporter aux déchets solides (p. ex. biomasse, gants, matériaux contaminés à usage unique, matériaux contaminés réutilisables, etc.), aux déchets liquides (p. ex. effluents, milieux usagés, échantillons, etc.) et aux rejets gazeux ou autres émissions. Fournir des exemplaires des procédures appliquées. Il faut décrire les contenants utilisés pour l'entreposage ou le transport des déchets avant leur élimination (p. ex. volume, scellement, étanchéité, étiquetage, etc.). Si l'élimination des déchets est confiée à une autre partie, il faut le mentionner et fournir les renseignements relatifs aux méthodes de l'entreprise et à l'endroit où les déchets sont éliminés. Il faut mentionner et se conformer aux règlements municipaux et provinciaux qui se rapportent à l'élimination des déchets.

La description des procédures de traitement des déchets solides, liquides et gazeux doit faire état des taux de destruction ou d'autres preuves de l'efficacité des méthodes de traitement (physiques ou chimiques) utilisées. Il est possible de présenter les résultats sous la forme d'une certification d'analyse, de données internes ou de renseignements tirés d'une recherche documentaire, et ces résultats doivent confirmer le pouvoir de réduction de la viabilité ou de diminution du nombre ou de la concentration des cellules, spores, particules virales, etc. Ces renseignements peuvent être exprimés en pourcentage de réduction de la viabilité de la substance pour une méthode ou période donnée, ou d'une autre unité de mesure bien décrite et pertinente pour confirmer que la méthode de traitement décrite est efficace.

Lorsque des lois municipales, provinciales ou fédérales ou des réglementations sont citées en référence, fournir un exemplaire des extraits pertinents. Fournir également des exemplaires des permis, licences, certificats ou toute autre autorisation requise concernant le rejet ou l'élimination des déchets de l'installation de fabrication.

Lorsque la substance déclarée est une source de métabolites secondaires (y compris de toxines) qui risquent d'atteindre des milieux liquides ou d'être présents dans les déchets, il faut décrire l'efficacité de l'inactivation ou du confinement de ces métabolites dans la discussion sur les méthodes de traitement et procédures d'élimination des déchets.

S'il n'y a pas de procédures en place pour le traitement et l'élimination des déchets ou si de telles procédures ne sont pas nécessaires, il faut le mentionner.

Dans le cas de l'importation seulement, fournir des renseignements sur l'élimination des matières et déchets contaminés, afin de satisfaire aux exigences des alinéas 3e) et 3f) de l'annexe 1.

## **3. Les renseignements ci-après concernant l'introduction du micro-organisme :**

### **3a) l'utilisation prévue et toute utilisation potentielle**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'utilisation prévue de la substance, liée à son mode d'action connu. Il est possible de fournir des renseignements issus d'essais cliniques et de la brochure de l'investigateur, ou de mettre en référence des sections précédentes de la DSN décrivant les essais cliniques.

Les utilisations potentielles peuvent comprendre des plans d'essais cliniques pour le traitement d'autres maladies ou la commercialisation de produits contenant la substance déclarée.

### **3b) l'historique de son utilisation**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'historique d'utilisation de la substance au Canada ou dans tout autre pays. Les renseignements tirés d'essais cliniques antérieurs ou en cours et/ou de la brochure de l'investigateur peuvent venir supporter cet élément d'information.

### **3c) une comparaison entre l'habitat naturel du micro-organisme et l'habitat dans les lieux d'introduction potentiels, ainsi que la nature de la sélection qui peut s'opérer sur le micro-organisme dans ces lieux potentiels**

L'énoncé suivant peut être ajouté afin de satisfaire à l'exigence en matière de renseignements à fournir, le cas échéant :

*La substance déclarée est introduite dans le corps humain, lequel se compare difficilement aux habitats naturels dans l'environnement.*

### **3d) la description du procédé d'introduction, notamment :**

#### **3d)(i) la méthode d'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire l'équipement et les méthodes d'application proposés pour la substance, y compris le mode d'administration de la substance aux patients.

Cette description doit aussi comprendre les éléments suivants :

- L'état physique de la substance
- La nature de la préparation
- La méthode d'administration de la préparation.

Décrire également toutes les procédures de biosécurité nécessaires, notamment les précautions de manipulation et l'équipement de protection individuelle.

#### **3d)(ii) la quantité, la fréquence et la durée de l'application**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Décrire la quantité prévue et recommandée (nombre de doses et concentration de la dose), la fréquence et la durée d'application de la substance.

Fournir des détails relatifs à l'essai clinique et à la brochure de l'investigateur. Dans le cas d'un produit thérapeutique autorisé, fournir également la posologie du traitement, ainsi que la fréquence de la durée d'un traitement typique.

### **3d)(iii) les activités relatives à l'introduction**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Il faut traiter de l'administration d'autres produits thérapeutiques en lien avec l'essai clinique ou de la surveillance des patients, le cas échéant. Il est également possible de fournir un exemplaire de la monographie du produit ou de toute directive donnée aux patients, le cas échéant. S'il n'y a pas d'autres activités relatives à l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

### **3e) la description des plans d'urgence en cas de rejet accidentel**

Décrire tout plan d'urgence en cas de rejet accidentel de la substance pendant son transport, son entreposage, sa manipulation, son utilisation et son élimination. Ces plans peuvent comprendre tout renseignement accessible sur les procédures et l'équipement relatifs à la décontamination des lieux, l'élimination et le confinement, ainsi que la formation et les critères de mise en application des plans d'urgence.

S'il n'y a pas de plans d'urgence, il faut le mentionner.

### **3f) la description des méthodes recommandées pour mettre fin à l'introduction du micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur l'élimination de la portion inutilisée de la substance. Cela comprend des renseignements relatifs au renvoi de la substance ou du produit au fournisseur, au fabricant ou à la pharmacie. Fournir aussi toutes les procédures en place ou les paramètres relatifs à l'arrêt de l'essai clinique, ainsi que les procédures à suivre pour le traitement et l'élimination des déchets biologiques dangereux. Indiquer si des règlements régionaux ou nationaux sont respectés.

S'il n'y a pas de procédures relatives à l'arrêt de l'introduction de la substance, il faut le mentionner.

## **4. Les renseignements ci-après concernant le devenir du micro-organisme dans l'environnement :**

### **4a) l'identification des espèces de végétaux et d'animaux susceptibles d'être exposées au micro-organisme et, lorsque l'infectivité, la pathogénicité vis-à-vis des espèces non humaines, la toxicité et la toxogénicité ont été précisées au titre du sous-alinéa 1f)(ii), l'identification des espèces réceptrices susceptibles d'y être exposées**

L'un ou l'autre des énoncés suivants peut être ajouté afin de satisfaire aux exigences en matière de renseignements, le cas échéant :

*Du fait qu'il n'y a ni excrétion ni rejet prévu de la substance déclarée dans l'environnement, aucune espèce végétale ou animale ne risque d'être exposée.*

Ou

*Du fait qu'une excrétion ou un rejet dans l'environnement de la substance déclarée est possible, toute espèce végétale ou animale qui entre en contact avec un être humain traité dans l'environnement canadien risque d'être exposée.*

### **4b) la description des habitats dans lesquels le micro-organisme peut persister ou proliférer**

Il faut décrire les habitats où la substance pourrait persister ou proliférer. Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

habitat OU survi\* OU conditions de prolifération

Il est possible de faire référence aux renseignements sur l'excrétion dans l'environnement.

**4c) les quantités estimatives du micro-organisme dans l'air, l'eau et le sol aux points d'introduction, ainsi qu'une estimation des tendances de la population du micro-organisme**

Il faut fournir une estimation des quantités qui seront introduites dans l'environnement.

Il est possible de mettre en référence des renseignements sur l'excrétion dans l'environnement, en vue de satisfaire à cette exigence en matière de renseignements.

Il faut également fournir une estimation des tendances relatives à la population de la substance introduite dans l'air, l'eau et le sol à l'échelle. Cette estimation doit préciser si les quantités de substance sont susceptibles de persister au-dessus des niveaux de fond pendant une période prolongée, et d'entraîner des degrés élevés ou inhabituels d'exposition des végétaux, des animaux et des humains. Cette estimation doit prendre appui sur les renseignements suivants :

1. La quantité de substance qui sera introduite dans l'environnement
2. La persistance (survie) de la substance dans cet environnement
3. Le potentiel de prolifération de la substance dans cet environnement :
  - i. Les conditions de survie, de croissance et de réplication
  - ii. Les mécanismes de sélection
  - iii. Les facteurs biologiques, physiques et chimiques de l'environnement (p. ex. pH, température, salinité)
  - iv. Toute donnée de surveillance

Il est possible de fournir les données sur la persistance (survie) et la prolifération tirées de publications scientifiques. Si aucune donnée pertinente sur la substance déclarée n'est accessible dans la documentation ou d'autres sources, il faut alors générer suffisamment de données pour indiquer si les populations de la substance augmenteront, demeureront stables ou diminueront (dans l'air, l'eau, le sol) dans des conditions semblables à celles de l'utilisation prévue.

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

persist\* OU survi\*

**4d) tout autre renseignement sur le devenir du micro-organisme dans l'environnement**

Fournir tous les autres renseignements connus sur la persistance, la prolifération, la dispersion ou toute autre caractéristique pertinente pour la prédiction du devenir de la substance dans l'environnement.

S'il n'y a pas de renseignements supplémentaires à fournir, il faut le mentionner. Autrement, la DSN sera considérée comme incomplète.

## **5. Les renseignements ci-après concernant les effets écologiques du micro-organisme :**

### **5a) les données des essais servant à déterminer les effets du micro-organisme sur :**

#### **5a)(i) les espèces aquatiques de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais qui décrivent les effets de la substance sur les espèces aquatiques déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales aquatiques
- Espèces animales vertébrées aquatiques
- Espèces animales invertébrées aquatiques

Le déclarant peut soumettre des données d'essai sur la substance déclarée ou sur une substance substitut (p. ex. une souche parentale ou une souche de type sauvage) ou demander une dérogation.

#### **5a)(ii) les espèces terrestres de végétaux, d'invertébrés et de vertébrés susceptibles d'y être exposées**

Fournir les résultats de trois essais décrivant les effets de la substance sur les espèces terrestres déterminantes. Cela comprend des essais sur chacune des espèces suivantes :

- Espèces végétales terrestres
- Espèces animales vertébrées terrestres
- Espèces animales invertébrées terrestres

Il est possible de fournir des données issues d'essais précliniques pour satisfaire aux exigences relatives aux espèces animales vertébrées terrestres. Il faut fournir des exemplaires complets des rapports d'essai cités en référence.

Le déclarant peut soumettre des données d'essai sur la substance déclarée ou sur une substance substitut (p. ex. une souche parentale ou une souche de type sauvage) ou demander une dérogation pour satisfaire aux exigences en matière de renseignements relatifs aux espèces terrestres de végétaux et d'invertébrés.

### **5b) le rôle du micro-organisme quant aux effets écologiques nocifs**

Fournir des renseignements sur le rôle de la substance quant aux effets écologiques nocifs. Cela comprend tout effet nocif concernant les plantes, les animaux, le microbiote ou les processus écologiques (y compris les effets physicochimiques), ainsi que tout autre effet écologique nocif qui n'est pas déjà traité dans le cadre d'autres exigences en matière de renseignements. Les renseignements exigés dans cette section devraient inclure des considérations générales qui se rapportent à la détermination des effets écologiques indésirables potentiels.

Il faut fournir une recherche documentaire sur le rôle joué par la souche parentale ou la souche de type sauvage, laquelle peut se faire à partir des termes de recherche suivants :

répercussion\* environnementale\* défavorable\*, effet\* nocif\*, maladie\*, dispers\*, effet\* écologique\*, bétail, éclosion, anima\*, plante\*, terrestre\*, aquatique\*, persist\*, invasi\*, concurrence, déclin de la population, prédat\*, biocide\*, lutte biologique

**5c) le risque — associé au micro-organisme — de répercussions environnementales défavorables qui pourraient influencer sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique**

Il est possible de inclure un renvoi vers les renseignements déjà fournis aux sous-alinéas 1f)(ii) et 1f)(vi) et aux alinéas 4b) et 5b) de l'annexe 1 pour décrire la possibilité que la substance ait des répercussions défavorables sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique dans des secteurs de ressources comme l'agriculture, la pêche et la foresterie. Il faut accorder une attention toute particulière à la possibilité d'effets nocifs sur les espèces menacées et en voie de disparition, ainsi que sur les écosystèmes uniques et protégés.

**6. Les renseignements ci-après concernant les effets du micro-organisme sur la santé humaine :**

**6a) toute documentation relative au rôle du micro-organisme quant aux effets nocifs sur la santé humaine et la description des caractéristiques qui le distinguent des agents pathogènes connus**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements relatifs au rôle réel ou potentiel joué par la substance déclarée dans tout effet nocif sur la santé humaine (p. ex. infection, maladie, symptômes de maladie ou de problème de santé, effet toxique, réaction allergique, etc.).

Pour satisfaire à cette exigence, Il est possible de fournir une analyse de la documentation scientifique et décrire en détail le rôle réel ou potentiel documenté de la substance déclarée et/ou d'une substance substitut appropriée quant aux effets nocifs sur la santé humaine, ou l'absence de ces effets, le cas échéant.

Cette analyse documentaire devrait faire état de la stratégie de recherche (mots-clés, période de recherche) et des bases de données utilisées, et devrait traiter de ce qui suit :

- Le nombre de cas signalés ou l'incidence dans une population
- Les caractéristiques démographiques des cas signalés (p. ex. personnes âgées, enfants, personnes immunodéprimées, par ailleurs en bonne santé, etc.);
- La nature et la gravité des effets (p ex. superficiels, généralisés, infections profondes, aigus, chroniques, symptômes, etc.)
- Les types d'exposition associés aux effets nocifs
- Les lieux géographiques où les cas signalés sont survenus

Les termes utilisés pour la recherche documentaire, en plus des noms de souche parentale ou de type sauvage, peuvent comprendre les suivants :

effet\* nocif\*, maladie\*, danger\*, immuno\*, allergène\*, infect\*, invasi\*, éclosion, opportuniste\*, pathog\*, risque\*, virulen\*, résist\*, immunodépr\*, chronique\*, aigu\*, malad\*, déclar\*, exposé\* de cas, hôpita\*, clinique\*, décès, humain\*, santé

Si la substance ou le matériel génétique introduit n'est associé à aucun effet nocif sur la santé humaine, il faut fournir la stratégie de recherche scientifique (mots clés et période de recherche) et les bases de données utilisées, qui révèlent l'absence de résultats à cet égard.

Il est possible de fournir des données et des renseignements issus d'essais cliniques antérieurs en vue de satisfaire à cette exigence. Il est également possible de citer en référence des renseignements et des données d'essai qui figurent dans la brochure de l'investigateur.

Après la fin de la période d'évaluation de la DSN :

Si de nouveaux effets nocifs sur la santé humaine sont signalés après l'utilisation de la substance déclarée, il faut faire parvenir ces renseignements au Programme des SN le plus tôt possible après leur signalement. La substance déclarée fera alors l'objet d'une nouvelle évaluation une fois que ces nouvelles informations seront fournies.

#### **6b) les données des essais de sensibilité aux antibiotiques**

Fournir les résultats des essais de sensibilité aux antimicrobiens (antibiotiques ou antiviraux ou antifongiques).

Pour les substances qui ont des gènes de sensibilité ou de résistance aux antimicrobiens (selon la description de l'alinéa 1d) de l'annexe 1), il faut fournir des rapports complets sur les données d'essai.

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire et que la substance ne comporte pas de gène de sensibilité ou de résistance aux antimicrobiens (selon la description de l'alinéa 1d) de l'annexe 1), la demande de dérogation doit faire état de ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6b) de l'annexe 1 du [Règlement](#).
- Une confirmation de l'absence de gènes de résistance aux antimicrobiens, en conformité avec l'information donnée à l'alinéa 1d) de l'annexe 1.

La disponibilité de traitements antimicrobiens en cas d'infection par la substance déclarée (décrire les traitements, le cas échéant).

#### **6c) les données des essais de pathogénicité valables pour des micro-organismes apparentés de nature anthropopathogène**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Les données exigées se rapportent aux essais de pathogénicité effectués sur la substance pour déterminer sa pathogénicité pour les humains, y compris l'infectivité, la latence, l'élimination des tissus et des organes et les effets toxicologiques potentiels.

Il est possible de fournir des données issues d'essais précliniques et cliniques en vue de satisfaire à cette exigence. Il est possible de mettre en référence des données d'essai décrites dans la brochure de l'investigateur. Fournir tous les renseignements nécessaires à une description complète et précise des procédures et des résultats d'essai, ainsi que toutes les données d'essai (y compris les données brutes à l'appui) et les analyses qui permettront au Programme des SN de parvenir à une conclusion indépendante. Il faut fournir des exemplaires des documents de certification signés si un agrément ou une certification est mentionné (p. ex. bonnes pratiques de laboratoire ou *Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

Si une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) relativement à cette exigence réglementaire, la demande de dérogation doit comprendre ce qui suit :

- La mention du fait qu'une dérogation est demandée en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la [Loi](#) pour satisfaire aux exigences visées à l'alinéa 6c) de l'annexe 1 du [Règlement](#).

- Une explication des raisons pour lesquelles l'essai n'est pas nécessaire pour déterminer si la substance est toxique ou pourrait devenir toxique.

#### **6d) le risque de réactions immunologiques nocives chez les personnes exposées au micro-organisme**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Fournir des renseignements sur la capacité de la substance déclarée à déclencher des réactions immunologiques nocives (p. ex. réactions allergiques, hypersensibilité retardée, etc.).

Préciser également :

- Le type et la gravité de l'effet (prévu ou inattendu)
- La nature de l'exposition ayant précédé l'effet
- La fréquence, la durée et la gravité de l'effet
- Une brève description des méthodes cliniques permettant de traiter les effets indésirables, le cas échéant
- La proportion des personnes exposées qui ont présenté la réaction

Si les renseignements accessibles ne comportent aucune indication de réaction immunologique nocive chez les personnes exposées à la substance déclarée, le déclarant doit quand même préciser la durée de l'exposition potentielle, la nature de cette exposition potentielle et le système de déclaration des effets qui est en place.

Il faut aussi fournir des renseignements pertinents sur les réactions immunologiques survenues dans tous les essais précliniques et cliniques.

#### **6e) le nombre estimatif de personnes susceptibles d'être exposées au micro-organisme et le degré d'exposition**

Fournir une estimation du nombre de personnes (dans les milieux de travail et le grand public) qui risquent d'être exposées à la substance au Canada pendant :

- La fabrication au Canada (y compris la recherche et le développement, l'installation pilote et la production commerciale)
- Le transport et la manutention
- Le traitement
- L'entreposage
- L'utilisation prévue (p. ex. patients, personnel infirmier formé, cliniciens, contacts du patient)
- L'élimination, la destruction et le recyclage

Fournir les éléments suivants :

- Le nombre d'essais cliniques et le nombre de participants à chaque essai clinique (et si de futurs essais cliniques sont prévus, une estimation du nombre d'essais prévus et du nombre prévu de participants à chacun de ces essais).
- Des renseignements sur l'incidence de la maladie au Canada. Exemple : « On estime que la maladie pour laquelle ce traitement a été mis au point touche 10 000 personnes par année au Canada. »

Une estimation du nombre de patients qui devraient recevoir la substance dans le cadre de leur traitement, advenant le cas où celle-ci serait commercialisée.

**7. Tout autre renseignement et toute donnée d'essai, dont dispose la personne ou auxquels elle peut normalement avoir accès, à l'égard du micro-organisme qui permettent de déterminer les dangers que celui-ci présente pour l'environnement et la santé humaine**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

L'expression « tout autre renseignement » désigne tout renseignement pertinent qui n'est pas déjà fourni parmi les renseignements exigés. Cette section doit comprendre un résumé de tout autre renseignement et toute donnée d'essai dont dispose la personne (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) ou auxquels elle peut normalement avoir accès.

L'expression « dont dispose la personne » (c.-à-d. le fabricant ou l'importateur) » signifie que les renseignements se trouvent à l'un ou l'autre des emplacements suivants :

- Les bureaux de la société au Canada si la DSN a été soumis par une entreprise canadienne; et/ou
- Les bureaux de la société à l'étranger si la DSN a été soumis par une entreprise étrangère par l'entremise d'un agent canadien.

L'expression « auxquels elle peut normalement avoir accès » s'applique aux renseignements qui se trouvent dans n'importe quel bureau de l'entreprise, n'importe où dans le monde, ou dans un autre endroit où le déclarant peut obtenir l'information.

Le résumé des renseignements supplémentaires accessibles doit contenir suffisamment de détails sur la méthodologie et les résultats pour permettre au Programme des SN de déterminer la pertinence et la validité scientifique des renseignements.

Le Programme des SN peut demander à voir les renseignements accessibles ou un rapport d'essai complet (dans le cas des données d'essai, y compris des données brutes) après avoir examiné les résumés fournis.

Tout renseignement supplémentaire fourni doit contribuer à la détermination des dangers pour l'environnement et la santé humaine et être pertinent par rapport au degré d'exposition environnementale et humaine à la substance. En voici des exemples :

- Les données expérimentales (y compris les résultats négatifs et positifs);
- La brochure de l'investigateur;
- La monographie du produit, le cas échéant;
- La fiche de données de sécurité, le cas échéant;
- Les résultats des recherches dans la documentation scientifique, y compris les sources d'information (bases de données), la période de recherche, la stratégie de recherche et les termes utilisés;
- Les déclarations d'incidents liés au produit ou les résultats d'études révélant le risque pour les employés, les consommateurs, les clients, le public ou l'environnement (évaluation environnementale ou modélisation du devenir environnemental) pouvant résulter de l'utilisation de la substance;
- L'information et les données révélant son efficacité; et
- Les évaluations des risques effectuées antérieurement sur la substance déclarée (par exemple, une évaluation des risques environnementaux réalisée pour un autre organisme).

S'il n'y a pas de renseignements ni d'autres données que l'information déjà fournie dans la DSN, il faut le mentionner.

**8. Le nom des autres organismes publics, à l'étranger ou au Canada, qui ont été avisés par la personne de la fabrication ou de l'importation du micro-organisme, et l'objet de l'avis**

Nommer toute autre entité publique, au Canada ou à l'étranger, qui a été avisée de l'importation ou de la fabrication de la substance, ainsi que l'objet de cet avis.

Mentionner ce qui suit :

1. Le nom de l'organisme public, soit son nom au complet, ainsi que la ville et le pays où il se trouve, si ces renseignements sont connus
2. Le numéro de dossier attribué par l'organisme public, le résultat de l'évaluation et les mesures de gestion des risques imposées par l'organisme, le cas échéant, si ces renseignements sont connus

Exemple :

- Une DEC a été soumise à Santé Canada.
- Un fournisseur américain a avisé l'*Environmental Protection Agency* des États-Unis suivant les dispositions de la *Toxic Substances Control Act* (TSCA).

Si aucun autre organisme public n'a été avisé, il faut le mentionner.

**9. La description ou la notice des protocoles d'essai suivis pour la production des données d'essai, y compris les méthodes d'essai, les substances de référence ainsi que les méthodes visant le contrôle de la qualité et l'assurance de la qualité**

[Remarque : Ces renseignements sont également exigés dans une DEC ou une PDN.]

Si des données sont fournies pour répondre à une exigence en matière de renseignements, il faut décrire clairement les conditions d'essai, ainsi que les méthodes et les protocoles qui ont servi à la production et à la déclaration des données d'essai. Les conditions et les méthodes d'essai doivent être conformes aux méthodes normalisées.

Mentionner clairement l'essai utilisé et sa source. Fournir aussi une description des méthodes d'essai, y compris entre autres les éléments suivants :

- La substance à l'essai, y compris tout numéro d'identification ou de référence utilisé dans le rapport de recherche
- La description des contrôles négatifs et positifs utilisés et toute autre souche pertinente utilisée aux fins de comparaison, le cas échéant
- Les méthodes d'assurance et de contrôle de la qualité
- Une description détaillée de la méthode d'essai suivie, avec référence à tout essai normalisé; l'identification de tout écart par rapport aux protocoles normalisés ou prévus; la conformité de l'essai aux pratiques énoncées dans les « Principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire » (BPL); les déclarations et la documentation requises relativement à l'assurance de la qualité et aux BPL
- La conformité de l'essai à une norme autre que les BPL; le nom et l'adresse du centre d'essai;

le nom et la signature de la personne responsable de l'étude; les dates de début et de fin de l'étude; les documents de certification ou d'agrément, le cas échéant

Il faut fournir des exemplaires complets de toutes les méthodes et de tous les protocoles mentionnés dans la DSN, y compris des protocoles ou méthodes publiés accessibles dans les textes de référence normalisés.

Si des dérogations ont été demandés au lieu de fournir des données d'essai pour répondre à une exigence en matière de renseignements, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'énumérer les procédures d'essai, il faut le mentionner.