



Ligne directrice sur les informations à soumettre pour les médicaments biologiques (titre 4, annexe D)

Date: 2025-06



Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Guidance document on submission information for biologic drugs (Division 4, Schedule D)

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du Chef du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2025

Date de publication : juin 2025

À moins d'avis contraire, vous pouvez reproduire le contenu de cette publication ou ce produit en totalité ou en partie à des fins non commerciales, dans tout format, sans frais ni autre permission. Les reproductions ou distributions commerciales sont interdites sans obtenir la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur de Santé Canada. Pour obtenir une permission de reproduire du contenu appartenant au gouvernement du Canada pour des fins commerciales, communiquez avec pubsadmin@hc-sc.gc.ca.

Cat. : H164-394/2025F-PDF

ISBN : 978-0-660-77430-5

Pub. : 250074

Table des matières

Les liens dans le document, y compris dans la table des matières, sont actifs.

- Pour aller directement à une autre section du document, placez le curseur sur le lien, puis cliquez.
- Pour **revenir immédiatement**, appuyez sur ALT **et** sur la flèche gauche.

1. APERÇU.....	1
1.1. INTRODUCTION	1
1.2. COMMENT UTILISER CE DOCUMENT	2
1.3. ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	3
1.4. DÉFINITIONS	3
1.5. REMARQUES À PROPOS DE CETTE LIGNE DIRECTRICE	4
1.6. REMARQUE SUR LES LIGNES DIRECTRICES EN GÉNÉRAL.....	5
2. EXIGENCES – TITRE 4	6
2.1. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX.....	6
2.2. C.04.001 – DÉFINITIONS	7
2.3. C.04.002, C.04.003 – INTERDICTIONS DE VENTE	8
2.4. C.04.004 – MATÉRIEL D’ORIGINE BIOLOGIQUE	9
2.5. C.04.005 – PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION	12
2.6. C.04.006 – PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE.....	14
2.7. C.04.007 – MISE EN CIRCULATION DE LOTS.....	15
2.8. C.04.008 – RAPPORTS PÉRIODIQUES SUR LA QUALITÉ	17
2.9. C.04.009, C.04.010 – ÉTIQUETAGE, ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE	19
3. EXIGENCES – AUTRES.....	28
3.1. C.02.012.1 – ENTREPOSAGE	28

3.2.	C.08.003.1 – RENSEIGNEMENTS OU MATÉRIEL OBTENUS AUPRÈS DES LIEUX POUR L’EXAMEN DE PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS.....	28
3.3.	DATE LIMITE D’UTILISATION	30
3.4.	RÈGLEMENTS CORRESPONDANTS	31
3.5.	MODIFICATIONS CORRÉLATIVES	31
4.	RÉFÉRENCES, COORDONNÉES	34
4.1.	RÉFÉRENCES	34
4.2.	COORDONNÉES	34
5.	COMPARAISON SOMMAIRE DU TITRE 4 – ANCIEN ET NOUVEAU	36
5.1.	APERÇU DE LA COMPARAISON ENTRE LE TITRE 4 ET LA PRATIQUE ACTUELLE	36
5.2.	ANCIEN TITRE 4 EN TANT QUE RÉFÉRENCE	38

1. APERÇU

1.1. INTRODUCTION

Le titre 4 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) contient des règlements spécifiques aux médicaments biologiques. Cette ligne directrice décrit les exigences réglementaires et les attentes, y compris les données pour la présentation, à l'appui du titre 4.

Santé Canada a publié le Règlement modifiant certains règlements pris en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (homologation agile) le 18 décembre 2024 dans la partie II de la Gazette du Canada (GCII). Les modifications réglementaires pour les médicaments biologiques, une composante de l'homologation agile, consistent en 12 règlements. Un nouveau titre 4 (10 règlements) remplace l'ancien titre 4. Les autres règlements se trouvent dans les titres 2 et 8 (2 règlements), et non dans le nouveau titre 4, les attentes en matière d'entreposage et d'examen préalable à la mise en marché des médicaments biologiques étant fondées sur ces parties du RAD, respectivement. Points essentiels des modifications :

- La date d'entrée en vigueur du nouveau titre 4 est le 1^{er} juillet 2025. Les nouveaux règlements et les règlements révisés des titres 2 et 8, respectivement, sont en vigueur depuis le 18 décembre 2024. Exigences – Titre 4 (section 2) et Exigences – Autres (section 3) expliquent les règlements en fonction des 2 dates d'entrée en vigueur.
- L'ancien titre 4 date des années 1950 et 1960, et a environ 75 ans quand le nouveau titre 4 entre en vigueur en 2025. La majorité des règlements de l'ancien titre 4 étaient dépassés, trop normatifs ou inutilement spécifiques à un produit. Ils ne reflétaient pas les progrès de la science et de la technologie.
- Le nouveau règlement maintient et soutient les pratiques flexibles et fondées sur les résultats qui traitent actuellement et de manière appropriée les médicaments biologiques. L'approche fondée sur les résultats répond mieux aux progrès de la science et de la technologie. Le nouveau titre 4 maintient l'intention initiale des anciens règlements. La modernisation des exigences relatives aux médicaments biologiques permet au RAD de s'aligner plus étroitement sur la science moderne et les pratiques actuelles.
- Ce document explique **comment** il n'y a pas d'impact sur la pratique actuelle.

1.1.1. Objectif

Cette ligne directrice explique la nouvelle réglementation sur les médicaments biologiques par rapport à la pratique actuelle et à l'ancienne réglementation du titre 4. Elle vise à aider les intervenants à passer de l'ancien titre 4 au nouveau titre 4.

La plupart du contenu du titre 4 porte sur les exigences qui s'appliquent tout au long du cycle de vie du produit pour les médicaments biologiques. Dans le cadre du renouvellement du titre 4 :

- le règlement relatif à l'entreposage est inclus dans le titre 2 plutôt que dans le nouveau titre 4, en raison de son lien avec les bonnes pratiques de fabrication **et**
- le règlement relatif aux évaluations sur place est inclus dans le titre 8 plutôt que dans le nouveau titre 4, en raison de son lien avec l'examen préalable à la mise en marché

Pour les médicaments biologiques actuellement autorisés, il ne devrait pas être nécessaire de déposer des renseignements supplémentaires pour étayer les mesures décrites dans le nouveau règlement. Les pratiques actuelles de Santé Canada en matière de réglementation des médicaments biologiques reflètent déjà les attentes exprimées dans le nouveau règlement.

1.1.2. Portée

Cette ligne directrice s'applique aux drogues énumérées à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) (médicaments biologiques) :

- le titre 4 de la partie C du RAD prévoit des règlements spécifiques aux médicaments biologiques **et**
- l'annexe D de la LAD énumère les médicaments biologiques auxquels s'applique le titre 4

Ce document s'adresse aux personnes qui fabriquent, emballent, étiquettent, testent, stockent, importent, distribuent et vendent en gros des médicaments biologiques.

Le contenu de ce document ne prétend pas couvrir tous les cas possibles. D'autres approches visant à respecter les renseignements sur les données peuvent être envisagées sur la base d'une justification scientifique appropriée et suivant les nouvelles technologies. Les lignes directrices internationales, comme celles de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou de l'International Council for Harmonisation (ICH), pourraient être utilisées pour fournir une justification si Santé Canada ne fournit pas de lignes directrices particulières.

1.2. COMMENT UTILISER CE DOCUMENT

Cette ligne directrice vise à :

- guider les intervenants dans la transition entre l'ancien titre 4 et le nouveau titre 4 **et**
- servir d'outil de référence

Tout comme les autres lignes directrices, Santé Canada examinera et mettra à jour ce document de manière périodique, si nécessaire. Les sections qui ne sont plus pertinentes, comme les références à l'ancien titre 4, pourraient être supprimées.

Un avis a été publié en même temps que le projet d'homologation agile dans la partie 1 de la *Gazette du Canada* (GCI) le 17 décembre 2022, qui explique les modifications réglementaires proposées pour les médicaments biologiques. Les commentaires et questions reçus concernant ce projet de règlement ont servi à :

- réviser davantage les modifications réglementaires en vue de la publication de la GCII et
- élargir l'avis sur la GCI pour en faire la présente ligne directrice

1.3. ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AC : Avis de conformité

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

DGORAL : Direction générale des opérations réglementaires et de l'application de la loi

DIN : Identification numérique

DMBR : Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

ESP : Évaluation sur place

GCI : Partie I de la Gazette du Canada

GCII : Partie II de la Gazette du Canada

LAD : *Loi sur les aliments et drogues*

OMS : Organisation mondiale de la Santé

RAD : *Règlements sur les aliments et les drogues*

RAPB : Rapport annuel sur un produit biologique

1.4. DÉFINITIONS

Au moment de la rédaction du présent document, les définitions suivantes sont celles des sources originales. Ces définitions s'appliquent à la présente ligne directrice.

Matériel biologique auxiliaire (*Biological auxiliary material*) : Matière première d'origine biologique utilisée comme aide dans la fabrication de la drogue. Elle peut être absente de la drogue ou y demeurer sous forme d'impureté à la fin du procédé de fabrication (par ex., les additifs biologiques ajoutés au milieu de culture lors de la fermentation; l'antithrombine humaine III utilisée pour s'associer à la thrombine humaine et l'éliminer).

(Ligne directrice Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité, Lignes directrices dans la section 4.1.1)

Matériel biologique de départ (*Biological starting material*) : Matière première d'origine biologique utilisée dans la fabrication de la drogue et de laquelle provient l'ingrédient actif, soit directement (par ex., dérivés plasmatiques, liquide d'ascites, tissu pulmonaire bovin, etc.) ou indirectement (par ex., substrats cellulaires, cellules hôte- vecteur, œufs, souches virales, etc.).

(Ligne directrice Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité, Lignes directrices dans la section 4.1.1)

Matériel d'origine biologique (*Biological source material*) :

« **a)** Tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un être humain;
b) tout animal, y compris tout insecte, ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un animal;
c) toute plante ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'une plante;
d) tout micro-organisme, y compris toute bactérie, tout virus, tout champignon ou tout bactériophage, ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un microorganisme. »
(nouvel article C.04.001, titre 4, partie C, *Règlement sur les aliments et drogues* dans la section 4.1.2.2)

Matière première (*Raw material*) : Toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou du matériel d'emballage, destinée à être utilisée dans la fabrication de drogues, y compris les substances qui apparaissent dans la formule type, mais qui sont absentes du produit fini, comme les solvants et les Adjuvant de procédé.

(Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001), Lignes directrices dans la section 4.1.1)

1.5. REMARQUES À PROPOS DE CETTE LIGNE DIRECTRICE

Dans ce document :

- « titulaire du DIN » désigne le fabricant qui a reçu l'identification numérique (DIN)
- « promoteur » désigne :
 - une personne physique, l'entité morale, l'établissement ou l'organisme qui mène un essai clinique conformément au titre 5
 - fabricant (titulaire d'un DIN ou d'un AC) d'un produit médicamenteux commercialisé
- « doit » exprime une exigence (telle qu'un règlement que l'utilisateur est tenu de respecter pour se conformer aux exigences réglementaires)
- « devrait » exprime une recommandation qui est conseillée, mais non obligatoire
- « pourrait » et « peut » expriment une option autorisée dans les limites de la ligne directrice
- « ancien » fait référence aux règlements avant leur entrée en vigueur dans le cadre de l'homologation agile (comme dans « l'ancien article C.04.015 » (mise en circulation de lots) avant le 1er juillet 2025)
- « nouveau » ou « révisé » se réfèrent aux règlements après leur entrée en vigueur dans le cadre de l'homologation agile (comme dans le « nouveau C.04.007 » (mise en circulation de lots) à partir du 1er juillet 2025)

Pour les règlements mentionnés dans ce document :

- « paragraphe » désigne une désignation numérique avec des chiffres entre parenthèses (tels que (1), (2))

- « alinéa » désigne une désignation numérique avec des lettres minuscules suivies d'une parenthèse (telles que a), b)) précédée d'une désignation numérique avec des chiffres entre parenthèses (tels que (1), (2))
- « sous-alinéa » désigne une désignation numérique comportant des chiffres romains en minuscules entre parenthèses (tels que (i), (ii)) précédée d'une désignation numérique comportant des lettres minuscules suivies d'une parenthèse (telles que a), b))

Dans la ligne directrice en anglais, un seul terme est utilisé pour « drogue » et « médicament » (*drug*). Dans la ligne directrice en français, les deux termes sont utilisés. En anglais, les termes « *drug* » et « *New Drug Submission* » correspondent à la terminologie de la *Food and Drugs Act* et son Règlement, et sont également les termes couramment utilisés. En français, les termes « drogue » et « présentation de drogue nouvelle » sont utilisés pour correspondre à la terminologie de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement. Autrement, le terme équivalent et plus courant « médicament » est utilisé.

1.6. REMARQUE SUR LES LIGNES DIRECTRICES EN GÉNÉRAL

Le texte suivant est standard pour toutes les lignes directrices.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé **sur la façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel de Santé Canada sur la manière dont les mandats doivent être remplis de façon équitable, cohérente et efficace.

Les lignes directrices sont des instruments administratifs et non juridiques. Cela signifie qu'il est possible de faire preuve de flexibilité. Toutefois, pour être acceptables, les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification. Elles devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Comme toujours, Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, afin que nous soyons en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un médicament donné. Nous nous engageons à justifier de telles demandes et à documenter clairement les décisions.

La présente ligne directrice devrait être lue en parallèle avec les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables.

2. EXIGENCES – TITRE 4

2.1. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Les règlements du titre 4 sont spécifiques aux médicaments biologiques. Le titre 4 applique des exigences supplémentaires pour traiter de manière appropriée les risques associés aux médicaments biologiques.

Tous les règlements des titres suivants de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) s'appliquent également, à moins que des règlements particuliers n'exemptent les médicaments biologiques :

- titres 1 et 8 : exigences de présentation
- titre 1A : exigences en matière de licences d'établissement
- titre 2 : exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication
- titre 5 : exigences en matière d'essais cliniques

2.1.1. Modifications au RAD

Les modifications apportées au RAD pour les médicaments biologiques par l'homologation agile visent à :

- remplacer les anciens règlements du titre 4 (C.04.001 à C.04.683) par des règlements actualisés du titre 4 (C.04.001 à C.04.010)
- ajouter un nouveau règlement au titre 2 (C.02.012.1)
- modifier un règlement au titre 8 (C.08.003.1)

Visuellement, le nouveau titre 4 est très différent de l'ancien (désignation numérique, longueur, style de rédaction). Sur le plan opérationnel, il reflète les pratiques actuelles.

- **But** : Le nouveau titre 4, comme l'ancien titre 4, contient des règlements propres aux médicaments biologiques.
- **Désignation numérique** : Le nouveau titre 4 présente une désignation numérique différente de celle de l'ancien titre 4.
 - Le nouveau titre 4 compte 10 règlements (C.04.001 à C.04.010).
 - L'ancien titre 4 comptait environ 194 règlements (C.04.001 à C.04.683).
- **Structure** : Le nouveau titre 4 est structuré différemment de l'ancien titre 4.
 - Le nouveau titre 4 est structuré par thème.
 - L'ancien titre 4 était structuré autour de quelques thèmes généraux, puis principalement par produit.
- **Style de rédaction** :
 - Les 10 règlements du nouveau titre 4, ainsi que les 2 règlements du titre 2 et du titre 8, sont des règlements flexibles et axés sur les

résultats. Ils soutiennent les pratiques flexibles et fondées sur les résultats qui traitent actuellement et de manière appropriée les médicaments biologiques (en d'autres termes, il s'agit d'un « rattrapage » de la réglementation par rapport à la pratique actuelle).

- La plupart des règlements de l'ancien titre 4 étaient normatifs et spécifiques à un produit.
- **Divers** : D'autres modifications ont été apportées pour mettre à jour d'autres parties du RAD avec la nouvelle désignation numérique du titre 4.

Pour une comparaison détaillée du nouveau titre 4 avec la pratique actuelle et l'ancien titre 4, voir Comparaison sommaire du titre 4 – Ancien et nouveau dans la section 5.

2.2. C.04.001 – DÉFINITIONS

2.2.1. Règlement

C.04.001 Les définitions qui suivent s'appliquent au présent titre.

drogue Toute drogue visée à l'annexe D de la Loi qui est sous forme posologique ou tout ingrédient actif pouvant être utilisé dans la préparation d'une drogue visée à cette annexe. (*drug*)

matériel d'origine biologique :

- a) Tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un être humain;
- b) tout animal, y compris tout insecte, ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un animal;
- c) toute plante ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'une plante;
- d) tout micro-organisme, y compris toute bactérie, tout virus, tout champignon ou tout bactériophage, ou tout matériel biologique obtenu ou dérivé d'un microorganisme. (*biological source material*)

titulaire À l'égard de l'identification numérique attribuée à une drogue, le fabricant à qui le ministre a délivré, en vertu du paragraphe C.01.014.2(1), le document qui indique cette identification. (*holder*)

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

Le nouvel article C.04.001 remplace l'ancien article C.04.001.

2.2.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

- Une définition reste inchangée, 2 sont ajoutées et 1 est abrogée.
- La définition du terme « drogue » pour le titre 4 reste inchangée.
- Une nouvelle définition générale de « matériel d'origine biologique » est ajoutée (s'applique à toutes les drogues du titre 4).

- Une nouvelle définition du « titulaire » de l'identification numérique (DIN) est ajoutée (elle fait référence au « fabricant » pour s'aligner sur les titres 1 et 8, le fabricant étant celui qui demande et reçoit le DIN, et qui dépose les demandes d'autorisation de mise en marché).
- La définition de « date de fabrication » dans l'ancien article C.04.001 est abrogée (elle n'est pas nécessaire, car les règlements correspondants spécifiques aux produits dans le titre 4 qui utilisent la définition sont remplacés).

Pour savoir ce qui est ou n'est pas inclus dans la portée de la définition du matériel d'origine biologique en ce qui concerne les articles C.04.001 et C.04.004, voir C.04.004 – Matériel d'origine biologique dans la section 2.4.

Pour des directives sur l'étiquetage du matériel d'origine biologique en rapport avec l'article C.04.001 et les alinéas C.04.009(1)e) et f), voir C.04.009, C.04.010 – Étiquetage, Étiquetage des médicaments sur ordonnance dans la section 2.9.

2.3. C.04.002, C.04.003 – INTERDICTIONS DE VENTE

2.3.1. Règlement

C.04.002 Il est interdit au distributeur et à l'importateur d'une drogue de la vendre à moins qu'elle n'ait été manufacturée, emballée-étiquetée et analysée conformément au présent titre.

C.04.003 Il est interdit à toute personne de vendre une drogue qu'elle a manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée à moins que la personne n'ait exercé l'activité en question conformément au présent titre.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

Les nouveaux articles C.04.002 et C.04.003 remplacent l'ancien article C.04.001.1.

2.3.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

Les interdictions appuient les règlements du titre 4.

- L'article C.04.002 interdit la vente de médicaments biologiques et de leurs ingrédients actifs par les importateurs ou les distributeurs, à moins qu'ils ne se conforment aux règlements du titre 4.
- L'article C.04.003 prévoit une interdiction de vente comparable pour les médicaments biologiques et leurs ingrédients actifs qui sont fabriqués, emballés, étiquetés ou testés au Canada par toute personne (y compris une

partie autre que le titulaire du DIN), à moins qu'ils ne soient conformes aux règlements du titre 4.

2.4. C.04.004 – MATÉRIEL D'ORIGINE BIOLOGIQUE

2.4.1. Règlement

C.04.004 (1) Il est interdit à toute personne d'utiliser du matériel d'origine biologique pour manufacturer une drogue à moins que les conditions ci-après soient réunies :

- a)** le matériel d'origine biologique est conforme aux exigences suivantes :
 - (i)** il est préparé et entreposé d'une manière qui convient assurément à son utilisation dans la manufacture de la drogue,
 - (ii)** il est prélevé, s'il est d'origine humaine ou animale, sous surveillance médicale ou vétérinaire, selon le cas;
- b)** la personne recueille les renseignements permettant la traçabilité du matériel d'origine biologique;
- c)** l'être humain ou l'animal duquel le matériel d'origine biologique est prélevé, ou tout animal qui, en soit, constitue ce matériel, n'ont aucune maladie qui rendrait le matériel non convenable pour utilisation dans la manufacture de la drogue.

(2) La personne qui utilise du matériel d'origine biologique pour manufacturer une drogue s'assure que le matériel est conforme aux spécifications qui s'y rapportent et qui ont été fournies au ministre relativement à la drogue.

(3) La personne qui utilise du matériel d'origine biologique pour manufacturer une drogue conserve tout document contenant les renseignements visés à l'alinéa (1)b) et fixe à ce titre, après avoir considéré les facteurs ci-après, une période de conservation d'au moins cinq ans après la date de la dernière utilisation du matériel d'origine biologique :

- a)** la nature du matériel d'origine biologique;
- b)** les risques qui y sont associés;
- c)** la façon dont il est utilisé pour manufacturer la drogue;
- d)** si la drogue manufacturée est sous forme posologique, l'utilisation à laquelle la drogue est destinée.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

L'article C.04.004 :

- intègre les concepts des anciens articles C.04.016 à C.04.018
- remplace les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop normatifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintient l'intention initiale d'environ 31 règlements sur le matériel d'origine biologique des anciens articles C.04.050 à C.04.683

2.4.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

L'article C.04.004 vise à garantir que le matériel d'origine biologique est adapté à la manufacture du médicament, qu'il est prélevé sous surveillance médicale ou vétérinaire et qu'il fait l'objet d'un enregistrement permettant de le retracer.

Pour les médicaments biologiques actuellement autorisés, il n'est pas nécessaire de fournir des renseignements supplémentaires pour justifier la surveillance appropriée du matériel d'origine biologique. La réglementation des médicaments biologiques au Canada a toujours tenu compte de l'adéquation du matériel provenant de sources biologiques utilisé pour manufacturer le médicament.

L'ancien titre 4 stipulait que des registres devaient être tenus. Il ne précisait pas la période pendant laquelle ces registres doivent être conservés, laissant ainsi entendre qu'ils doivent être conservés indéfiniment. L'article C.04.004 clarifie les attentes en matière de conservation des registres pour les médicaments biologiques.

L'article C.04.004 impose une limite de temps à une activité déjà réalisée, à savoir la conservation des registres relatifs au matériel d'origine biologique afin de garantir l'innocuité, la qualité et l'efficacité du médicament biologique. Il applique la conservation des registres à la traçabilité du matériel d'origine biologique (C.04.004(1)b)), où une période de conservation doit être déterminée, qui ne peut être inférieure à 5 ans (C.04.004(3)).

2.4.3. Détails

Vous trouverez ci-dessous une interprétation du matériel inclus dans la portée en fonction des différents règlements relatifs au matériel d'origine biologique.

2.4.3.1. Portée du matériel d'origine biologique dans les articles C.04.001, C.04.004 et C.04.009

Le portée de la définition du matériel d'origine biologique dans l'article C.04.001 comprend le matériel d'origine, le matériel de départ, les matières premières et le matériel auxiliaire (voir Définitions dans la section 1.4). La définition du règlement est volontairement large, afin d'englober des contextes différents et particuliers pour la surveillance du matériel d'origine biologique. L'étendue du matériel d'origine biologique requis pour l'étiquette dans l'article C.04.009 est différente de l'étendue du matériel d'origine biologique pour la conservation des registres dans l'article C.04.004. Les exigences en matière de conservation des registres pour le matériel d'origine biologique s'appliquent au matériel d'origine, au matériel de départ, aux matières premières et au matériel auxiliaire utilisés pour manufacturer un médicament. Toutefois, l'obligation d'indiquer le nom de l'espèce (animal ou humain) du matériel d'origine biologique sur l'étiquette ne s'applique qu'à l'ingrédient médicamenteux dérivé de matériel d'origine humaine ou animale.

2.4.3.2. Conservation des registres dans le paragraphe C.04.004(3)

Ensemble, l'alinéa C.04.004(1)b) et le paragraphe C.04.004(3) soutiennent la pratique actuelle de la traçabilité par la tenue d'un registre.

- La traçabilité est un pilier essentiel du contrôle de la qualité et de l'innocuité des médicaments biologiques. On attend d'une personne qui utilise du matériel d'origine biologique pour manufacturer un médicament qu'elle soit en mesure de retracer ce matériel, afin de garantir la qualité et l'innocuité du médicament.
- Le paragraphe C.04.004(3) répond aux besoins de Santé Canada en matière de traçabilité, qui sont axés sur les résultats, flexibles, fondés sur les risques et pérennes. Il s'agit d'une traçabilité de cinq ans, et d'une traçabilité de plus de cinq ans sur la base de critères. Les règlements prévoyant un délai indéfini pour la traçabilité, comme l'ancien article C.04.237 de l'ancien titre 4, sont supprimés. Le paragraphe C.04.004(3) ramène donc les délais de conservation des registres d'une durée indéterminée à une durée déterminée.
- Le paragraphe C.04.004(3) couvre la traçabilité pour le large spectre des médicaments biologiques actuels et futurs.

En général, pour le matériel d'origine biologique relevant des alinéas C.04.001a) et b) (humains et animaux), des registres de la matière première et du matériel de départ sont attendus. Par exemple, les registres du donneur humain (origine) et du matériel dérivé humain utilisé comme matériel de départ pour la manufacture sont tous deux attendus.

En général, pour le matériel d'origine biologique relevant des alinéas C.04.001c) et d) (plantes et micro-organismes), le matériel biologique de départ utilisé pour manufacturer le médicament doit être conservé, et non la source originale de ce matériel. Par exemple, les registres sont attendus pour la banque de cellules utilisée pour manufacturer le produit protéique purifié, mais pas pour la source originale à partir de laquelle la banque de cellules a été obtenue (par exemple, le sol).

Le délai minimum de cinq ans prévu au paragraphe C.04.009(3) a été choisi volontairement à des fins de cohérence avec le titre 2 et les Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001) (voir Références dans la section 4.1). Il existe un chevauchement entre le matériel visé par le nouveau règlement du titre 4 et celui visé par le règlement sur la conservation des registres du titre 2 pour les matières premières.

La définition du matériel d'origine biologique dans l'article C.04.001 devrait refléter les pratiques actuelles en matière de registre du matériel d'origine biologique. Dans le cas d'un produit à base d'extrait allergène de pollen d'arbre, par exemple, la conservation des registres est prévue pour le matériel de pollen

d'arbre, mais pas pour les arbres eux-mêmes. Cela dit, le registre du matériel de pollen d'arbre doit inclure les renseignements nécessaires pour retracer le matériel (par exemple, la date et l'emplacement des arbres sur lesquels le pollen a été collecté).

Une période de conservation des renseignements aurait déjà été déterminée pour le matériel d'origine biologique existant. Il n'est pas nécessaire de procéder à une nouvelle évaluation des risques pour déterminer la durée de conservation.

2.4.3.3. Surveillance médicale ou vétérinaire dans le sous-alinéa C.04.004(1)a)(ii)

La formulation du sous-alinéa C.04.004(1)a)(ii) est large, afin de ne pas être définie de manière normative ou restreinte. Elle conserve la formulation de l'ancien titre 4, qui s'est avérée suffisante.

L'obligation de surveillance médicale ou vétérinaire ne s'applique qu'au matériel d'origine biologique d'origine humaine ou animale. Si un entomologiste, ou une autre profession comme un apiculteur, peut être plus approprié pour les insectes, cela est considéré comme équivalent à une surveillance vétérinaire.

2.4.3.4. Spécifications dans le paragraphe C.04.004(2)

Le paragraphe C.04.004(2) est conçu pour saisir uniquement le matériel d'origine biologique avec des spécifications. Il existe plusieurs types de matériel d'origine biologique pour lesquels des spécifications sont établis et communiqués au ministre par le promoteur. Dans ce cas, le matériel doit répondre à ces spécifications pour être utilisé dans la manufacture du médicament. Par exemple, les banques de semences virales utilisées dans la manufacture d'un vaccin présentent des spécifications qui sont fournies au ministre dans le cadre du médicament. Cela dit, si un matériel d'origine biologique n'a pas de spécifications, ce règlement ne s'applique pas.

2.5. C.04.005 – PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION

2.5.1. Règlement

C.04.005 (1) La personne qui manufacture une drogue et celle qui emballe une drogue dans un récipient immédiat sont tenues de faire ce qui suit :

- a)** accomplir de façon isolée toute opération exigeant des précautions particulières lors de la manipulation d'agents infectieux, notamment des micro-organismes sporulés pathogènes;
- b)** minimiser le risque de contamination du matériel d'origine biologique et des drogues dans les locaux où elles sont manufacturées ou emballées, notamment en prenant des mesures visant à protéger contre toute infection les individus qui ont accès à la zone de manufacture ou d'emballage.

(2) Il est interdit à toute personne d'utiliser dans ses locaux des procédés de laboratoire de nature diagnostique à moins qu'elle ne les accomplisse de façon isolée des opérations visant à manufacturer, à emballer-étiqueter ou à analyser des drogues.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

Les paragraphes C.04.005(1) et (2) :

- sont basés sur les anciens articles C.04.013 et C.04.014, respectivement
- remplacent les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop prescriptifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintiennent l'intention initiale d'environ 10 règlements sur la prévention de la contamination des anciens articles C.04.050 à C.04.683

2.5.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

La réglementation fondée sur les résultats est un cadre général visant à minimiser le potentiel de contamination des médicaments, des ingrédients actifs et du matériel d'origine biologique entre les processus.

- Le paragraphe C.04.005(1) ajoute à l'ancien article C.04.013 la surveillance explicite du matériel d'origine biologique et le concept de protection du médicament en minimisant le risque de contamination dans les chaînes de transmission impliquant le personnel. La surveillance est implicite dans l'ancien article C.04.013.
- Le paragraphe C.04.005(2) conserve le même objectif que l'ancien article C.04.014.

Pour les médicaments biologiques actuellement autorisés, il ne devrait pas être nécessaire de fournir des renseignements supplémentaires à l'appui des mesures mises en place pour prévenir la contamination croisée. Les pratiques actuelles en matière de réglementation des médicaments biologiques au Canada prévoient déjà une ségrégation appropriée entre les étapes de manufacture dans les cas où une contamination croisée avec un agent infectieux pourrait être préoccupante.

Les agents infectieux ou les répercussions de leur propagation au cours du processus de manufacture d'un médicament biologique (par exemple, la contamination involontaire d'une culture cellulaire pour un produit recombinant) peuvent avoir des conséquences négatives sur la qualité et l'innocuité du produit fini. C'est le cas même si les agents infectieux ne sont pas directement transmissibles à l'humain. Tous matériaux d'origine biologique doivent être obtenus et contrôlés de manière appropriée, et des contrôles adéquats doivent être mis en place lorsqu'une contamination croisée est raisonnablement anticipée.

2.5.3. Détails**2.5.3.1. Exemples d'application du paragraphe C.04.005(1) aux médicaments biologiques**

Le paragraphe C.04.005(1) est un règlement général qui remplace les exigences spécifiques à des produits particuliers. Par exemple, le paragraphe C.04.005(1) répond à un problème posé par l'ancien alinéa C.04.071b). L'ancien alinéa C.04.071b) exige que toute personne employée dans la fabrication du vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG) subisse un examen aux rayons X de la poitrine pour la tuberculose tous les six mois. Cette exigence s'applique même si la personne ne présente pas de symptômes de tuberculose ou si elle n'a pas été exposée à des personnes infectées par la tuberculose.

- Santé Canada a utilisé le pouvoir discrétionnaire d'application de l'alinéa C.04.071b) pendant des années, compte tenu des risques connus pour la santé humaine de l'exposition aux rayons X et de la disponibilité de tests sanguins de diagnostic de la tuberculose qui sont suffisamment sensibles pour détecter la maladie active et latente.

L'alinéa C.04.005(1)b) est conçu pour minimiser la possibilité de contaminer le matériel d'origine biologique. Ce règlement soutient les pratiques actuelles et :

- s'applique aux nouveaux produits qui arrivent sur le marché
- traite des situations d'autorisation après la mise en marché lorsque la contamination de matériel d'origine biologique est détectée
- exige que des mesures appropriées soient prises pour réduire ou éliminer cette contamination

2.5.3.2. Remarque pour le paragraphe C.04.005(2)

La ségrégation doit se faire pour toutes les activités énumérées : manufacture, emballage, étiquetage et test des médicaments.

2.6. C.04.006 – PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE**2.6.1. Règlement**

C.04.006 Les préparations de référence qui servent à analyser la pureté ou l'activité d'une drogue doivent permettre de contrôler la qualité de celle-ci.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

L'article C.04.006 :

- remplace les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop prescriptifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintient l'intention originale d'environ 70 règlements sur les préparations de référence des anciens articles C.04.050 à C.04.683

2.6.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

Le règlement précise clairement que les préparations de référence doivent être adaptées à la fonction à laquelle elles sont destinées. Sauf circonstances atténuantes (telles que l'échec de l'efficacité du produit, la dérive de l'activité observée), il n'est pas nécessaire de déposer des renseignements pour les produits existants, à l'exception des changements devant être déclaré.

Pour de plus amples renseignements sur les changements à signaler, consulter la Ligne directrice – Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité (voir Références dans la section 4.1).

L'article C.04.006 ne devrait pas modifier les pratiques actuelles des promoteurs en ce qui concerne les renseignements ou les documents destinés à étayer les préparations de référence du matériel d'essai clinique.

2.7. C.04.007 – MISE EN CIRCULATION DE LOTS

2.7.1. Règlement

C.04.007 (1) Pour l'application du présent article, **convenable à la vente** se dit de tout lot d'une drogue manufacturé, emballé-étiqueté et analysé sous le régime du présent règlement et selon les renseignements fournis au ministre concernant la qualité et l'innocuité de la drogue visée.

(2) Le ministre peut, pour évaluer si le lot d'une drogue sous forme posologique est convenable à la vente, demander aux personnes ci-après de lui fournir des renseignements, des échantillons de la drogue ou de ses ingrédients actifs ou du matériel destiné à être utilisé pour effectuer des essais sur les échantillons :

- a) le manufacturier de la drogue;
- b) son emballer-étiqueteur;
- c) son importateur;
- d) le titulaire de l'identification numérique qui lui a été attribuée.

(3) Il est interdit à la personne à qui le ministre demande, au titre du paragraphe (2), de fournir les renseignements, les échantillons ou le matériel, et à toute autre personne qui a été avisée par le ministre

d'une telle demande, de vendre toute drogue provenant du lot visé par la demande, à moins que le ministre ne les avise que le lot est convenable à la vente.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

Les paragraphes C.04.007(1) à (3) :

- sont équivalents à l'ancien article C.04.015
- remplacent les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop prescriptifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintiennent l'intention originale d'environ 20 règlements sur la mise en circulation de lots des anciens articles C.04.050 à C.04.683

2.7.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle ou au programme de mise en circulation de lots existant.

Le paragraphe C.04.007(2) autorise le ministre à demander des renseignements, des échantillons du médicament ou de ses ingrédients actifs, ou du matériel à utiliser pour tester les échantillons. Lorsque le paragraphe C.04.007(2) indique qu'une demande de renseignements ou d'échantillons d'un lot de médicaments est présentée, le paragraphe C.04.007(3) précise que le lot ne peut être vendu tant que la demande n'a pas été satisfaite et que le ministre n'a pas indiqué que le lot est propre à la vente. Elle prend actuellement la forme d'une lettre de décision de mise en circulation de lots.

Santé Canada utilise une approche à plusieurs niveaux basée sur le risque pour administrer le programme de mise en circulation de lots décrit dans la Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (Produits biologiques) (voir Références dans la section 4.1).

Les paragraphes C.04.007(1) à (3) soutiennent la ligne directrice sur la mise en circulation de lots. Les règlements et les lignes directrices offrent toujours une certaine flexibilité en permettant aux médicaments biologiques de passer d'un groupe d'évaluation à l'autre au cas par cas, chaque groupe étant soumis à différents niveaux de surveillance réglementaire en fonction du degré de risque associé au médicament.

Pour les titulaires de DIN de médicaments biologiques actuellement sur le marché canadien, il n'y a pas de changement prévu par rapport à la pratique actuelle en ce qui concerne les renseignements ou le matériel à l'appui de la mise en circulation de lots à la suite de l'application de l'article C.04.007. Dans le cadre d'un programme de surveillance fondée sur le risque, les activités de mise en circulation de lots et le matériel requis sont évalués périodiquement afin de déterminer s'ils sont toujours appropriés. Les modifications apportées aux exigences en matière d'échantillons ou au matériel

nécessaires à la réalisation des tests seraient communiquées directement au titulaire du DIN à la suite d'un examen périodique.

Pour les promoteurs, il n'y a pas de changement attendu par rapport à la pratique actuelle en ce qui concerne les renseignements ou le matériel à l'appui de la mise en circulation de lots de matériaux destinés aux essais cliniques, découlant de l'article C.04.007.

2.7.3. Détails

2.7.3.1. Flexibilité dans l'article C.04.007

L'article C.04.007 est flexible de par sa conception et permet à Santé Canada de déterminer les exigences de mise en circulation de lots, le cas échéant. Le règlement n'empêche pas d'adopter une approche fondée sur le risque et d'offrir des flexibilités supplémentaires fondées sur le risque lorsque cela est approprié.

La demande de renseignements, d'échantillons ou de matériel pour les tests est laissée à la discrétion du ministre. Ainsi, Santé Canada peut décider de ne pas solliciter de renseignements, d'échantillons ou de matériel pour un produit donné régi par le titre 4. Le pouvoir discrétionnaire permet également des flexibilités pour répondre aux défis uniques posés par certains nouveaux types de produits (par exemple, les produits ayant des exigences unique en matière d'échantillonnage ou d'essais peuvent être traité par des lignes directrices, des politiques ou être précisés individuellement pour chaque produit). Le règlement n'empêche pas l'alignement des essais internationaux si ou quand cela est jugé approprié.

L'article C.04.007 reflète la pratique actuelle en ce qui concerne « le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur ou l'importateur du médicament, ou le titulaire de l'identification numérique ». Si la demande est le plus souvent adressée au titulaire du DIN, ce n'est pas toujours le cas.

Les lignes directrices de Santé Canada sur la mise en circulation de lots reflètent la flexibilité de l'article C.04.007.

2.8. C.04.008 – RAPPORTS PÉRIODIQUES SUR LA QUALITÉ

2.8.1. Règlement

C.04.008 Le titulaire de l'identification numérique attribuée à une drogue sous forme posologique fournit au ministre, à sa demande, chaque année ou à tout intervalle plus long précisé par ce dernier, des renseignements sur la qualité de la drogue et de ses ingrédients actifs, y compris des renseignements sur la régularité des procédés de manufacture et d'emballage de la drogue et des ingrédients.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)
--

2.8.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il y a un changement par rapport à la pratique actuelle, à savoir une flexibilité accrue.

L'article C.04.008 formalise la pratique discrétionnaire actuelle de Santé Canada en matière de rapports périodiques sur la qualité, afin de surveiller l'état de contrôle et la cohérence du processus de manufacture des médicaments biologiques (par exemple, les RAPB). L'article C.04.008 s'aligne sur la pratique actuelle, selon laquelle l'utilisation de rapports périodiques sur la qualité est discrétionnaire et basée sur le risque (en d'autres termes, les RAPB ne sont pas obligatoires pour tous les médicaments biologiques en tout temps). Le règlement maintient donc la flexibilité actuelle, les rapports périodiques sur la qualité étant réservés aux cas où le ministre en fait la demande.

L'article C.04.008 introduit également la possibilité pour le ministre de prolonger l'intervalle entre les rapports périodiques d'une base annuelle à un intervalle plus long si les circonstances le justifient.

Le règlement s'aligne sur la pratique actuelle, qui veut que l'utilisation de ce type de rapport soutienne le programme de mise en circulation de lots en fournissant des renseignements périodiques si nécessaire. L'objectif de l'article C.04.008 est de demander des renseignements en cas de besoin, ce qui correspond à la pratique actuelle. En principe, le programme de mise en circulation de lots est une stratégie de surveillance fondée sur le risque, pour laquelle Santé Canada a la responsabilité de réexaminer le contexte actuel au fil du temps. Les rapports périodiques sur la qualité fournissent ce contexte pour permettre un regroupement rationalisé et qui requiert moins de ressources pour la mise en circulation de lots de nombreux produits.

Enfin, les rapports périodiques sur la qualité soutiennent l'approche du cycle de vie des médicaments biologiques pour :

- évaluer en permanence l'innocuité et la qualité des produits
- vérifier la cohérence des processus de manufacture **et**
- mettre en évidence d'éventuelles tendances

2.8.3. Détails

L'article C.04.008 est discrétionnaire et flexible de par sa conception. Il permet à Santé Canada de continuer à adopter une approche fondée sur le risque pour demander des renseignements aujourd'hui et à l'avenir.

Par défaut, les rapports périodiques sur la qualité ne sont pas obligatoires : ils ne le sont que lorsqu'ils sont sollicités. Le rapport, si nécessaire, soutient le programme de mise

en circulation de lots avec des renseignements périodiques. Le règlement aborde les différences d'approche entre les différents médicaments biologiques (en d'autres termes, certains font l'objet d'un rapport périodique sur la qualité, d'autres non).

Le règlement ne prescrit pas de formats particuliers pour les rapports périodiques sur la qualité. Il repose sur une approche axée qui vise à fournir des informations de qualité sur les processus de manufacture, les tests de contrôle et l'emballage du médicament et de ses ingrédients. Par exemple, Santé Canada accepte actuellement les renseignements présentés sous la forme d'un rapport annuel sur la qualité des produits, accompagné de renseignements complémentaires.

Bien qu'il soit recommandé d'utiliser le modèle indiqué dans la Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (Produits biologiques) (voir Références dans la section 4.1), d'autres formats sont acceptés. Le promoteur peut soumettre un rapport préparé pour un autre organisme de réglementation compétent et contenant des renseignements semblables à ceux du rapport périodique sur la qualité. Si un autre format est choisi, sa mise à jour par le promoteur avec des renseignements spécifiques au Canada est recommandée.

Remarque : Le terme « rapports périodiques sur la qualité » (le nom) se trouve dans l'intitulé de la version française de l'article C.04.008, alors que le terme « *periodic quality reporting* » (l'acte) se trouve dans l'intitulé de la version anglaise du même article.

- Cette spécificité vise à satisfaire aux règles juridiques relatives à la rédaction bilingue dans le *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD). Les deux termes, en français et en anglais, désignent l'action de fournir des renseignements sur un sujet donné. L'article C.04.008 est rédigé de manière cohérente avec les autres occurrences dans le RAD du terme « *reporting* » en anglais et du terme « rapports » en français.
- Cela ne signifie pas légalement que Santé Canada est limité à un seul rapport spécifique appelé « rapport périodique sur la qualité » et « *periodic quality report* » en vertu de l'article C.04.008, maintenant ou à l'avenir. La flexibilité pour les rapports annuels sur les produits, les rapports préparés pour un autre organisme de réglementation compétent et les RAPB est maintenue.

2.9. C.04.009, C.04.010 – ÉTIQUETAGE, ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE

2.9.1. Règlement

C.04.009 (1) Les renseignements ci-après figurent sur l'espace principal des étiquettes intérieure et extérieure d'une drogue sous forme posologique :

a) la marque nominative de la drogue, le cas échéant;

- b)** son nom propre, le cas échéant, immédiatement avant ou après la marque nominative, s'il y a lieu, en caractères d'une taille au moins égale à la moitié de celle des caractères de la marque nominative;
- c)** son nom usuel, à défaut d'un nom propre, immédiatement avant ou après la marque nominative, s'il y a lieu, en caractères d'une taille au moins égale à la moitié de celle des caractères de la marque nominative;
- d)** sa quantité nette, soit contenue dans le récipient immédiat pour ce qui est de l'étiquette intérieure, soit contenue dans l'emballage extérieur pour ce qui est de l'étiquette extérieure;
- e)** s'agissant d'une drogue stérile, une indication à cet effet;
- f)** s'agissant d'un ingrédient médicinal de la drogue obtenu ou dérivé de matériel d'origine biologique obtenu d'un être humain, une indication à cet effet;
- g)** s'agissant d'un ingrédient médicinal de la drogue obtenu ou dérivé de matériel d'origine biologique obtenu d'un animal, l'espèce de l'animal duquel l'ingrédient est obtenu ou dérivé.

(2) Les renseignements ci-après figurent sur un espace quelconque des étiquettes intérieure et extérieure d'une drogue sous forme posologique :

- a)** le nom du titulaire de l'identification numérique attribuée à la drogue;
- b)** l'activité de la drogue, s'il y a lieu;
- c)** sa dose recommandée;
- d)** son numéro de lot;
- e)** sa date limite d'utilisation;
- f)** son mode d'emploi approprié;
- g)** tout autre renseignement nécessaire pour prévenir un préjudice à la santé humaine.

(3) L'alinéa (2)f) ne s'applique pas si le mode d'emploi approprié de la drogue doit figurer sur l'étiquette conformément aux articles C.01.004.02 ou C.01.004.03.

(4) Malgré l'alinéa (2)g), tout renseignement qui y est visé et qui doit, par application d'une autre disposition du présent règlement, figurer sur un espace particulier d'une étiquette, y figure.

(5) Les renseignements ci-après figurent sur un espace quelconque de l'étiquette extérieure d'une drogue sous forme posologique :

- a)** l'adresse du titulaire de l'identification numérique attribuée à la drogue;
- b)** la liste quantitative des agents de conservation contenus dans la drogue, identifiés par leur nom propre ou, à défaut, par leur nom usuel;
- c)** les conditions d'entreposage approuvées de la drogue;
- d)** les autres renseignements nécessaires à l'entreposage et à la manutention appropriés de la drogue et, le cas échéant, complétés par tout espace désigné pour l'ajout, par la personne effectuant l'entreposage ou la manutention, de renseignements supplémentaires à leur égard;
- e)** dans le cas d'une drogue nouvelle pour usage exceptionnel à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en vertu de l'article C.08.004.01, la mention ci-après, inscrite en majuscules et de façon lisible :

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DE [indication de la fin] EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN.

HEALTH CANADA HAS AUTHORIZED THE SALE OF THIS EXTRAORDINARY USE NEW DRUG FOR [naming purpose] BASED ON LIMITED CLINICAL TESTING IN HUMANS. »

(6) Les exigences relatives aux étiquettes intérieures prévues dans le présent règlement ne s'appliquent pas si le récipient immédiat d'une drogue sous forme posologique est trop petit pour porter une étiquette intérieure conforme à celles-ci et si les conditions ci-après sont réunies :

- a)** les renseignements ci-après figurent sur l'étiquette intérieure :

- (i) la marque nominative de la drogue, le cas échéant,
- (ii) son nom propre, le cas échéant,
- (iii) son nom usuel, à défaut d'un nom propre,
- (iv) l'identification numérique qui lui a été attribuée, précédée de la mention « Drogue : identification numérique » ou de la mention « Drug Identification Number », ou des deux, ou de l'abréviation « DIN »,
- (v) le nom du titulaire de l'identification numérique qui lui a été attribuée,
- (vi) sa quantité nette contenue dans le récipient,
- (vii) son activité, s'il y a lieu, sauf si elle contient plus d'un ingrédient médicinal et que sa marque nominative est unique en ce qui a trait à une activité particulière,
- (viii) son numéro de lot,
- (ix) sa date limite d'utilisation,
- (x) sa voie d'administration,
- (xi) tout autre renseignement nécessaire pour prévenir un préjudice à la santé humaine;
- b) l'étiquette extérieure est conforme aux exigences prévues à cet égard dans le présent règlement.

(7) L'étiquette d'une drogue destinée à être mise en réserve par l'une des entités ci-après en vue de son utilisation en cas d'urgence peut ne pas indiquer la date limite d'utilisation visée à l'alinéa (2)e) et au sous-alinéa (6)a)(ix) si celle-ci est communiquée d'une autre manière aux individus qui administrent la drogue :

- a) le gouvernement du Canada ou celui d'une province, à l'usage d'un de ses ministères ou organismes;
- b) une administration municipale ou un de ses organismes.

C.04.010 (1) Le symbole « Pr » figure, dans le cas d'une drogue sous forme posologique qui est une drogue sur ordonnance, aux endroits suivants :

- a) soit dans le quart supérieur gauche de l'espace principal des étiquettes intérieure et extérieure;
- b) soit, si la drogue est emballée dans un récipient à dose unique, dans le quart supérieur gauche de l'espace principal de l'étiquette extérieure.

(2) Le paragraphe (1) ne s'applique pas aux drogues suivantes :

- a) celles vendues aux titulaires d'une licence d'établissement délivrée en vertu du titre 1A;
- b) celles vendues par un pharmacien, conformément à une ordonnance, ou par un praticien, si le mode d'emploi convenable de la drogue figure sur leur étiquette et que celle-ci est conforme aux exigences prévues à l'article C.01.005.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

Les paragraphes C.04.009(1) à (7) et C.04.010(1) et (2) :

- sont l'équivalent des anciens articles C.04.019 et C.04.020, respectivement
- remplacent les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop normatifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintiennent l'intention originale d'environ 28 règlements sur l'étiquetage des anciens articles C.04.050 à C.04.683

2.9.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

Les règlements d'étiquetage reflètent les pratiques actuelles lorsque l'intention est de ne rien changer pour les titulaires de DIN. Ainsi, les règlements d'étiquetage entrent en vigueur en même temps que le reste du nouveau titre 4.

S'il s'avère que les pratiques actuelles ne sont pas respectées, l'approche de la mise en conformité réglementaire consiste à déposer lors de la prochaine demande pour les produits actuels.

2.9.3. Détails

La plupart des exigences d'étiquetage du nouveau titre 4 sont formulées de la même manière que dans l'ancien titre 4.

Les différences de formulation entre le nouveau titre 4 et l'ancien titre 4 sont expliquées ci-après. Certaines différences apportent une transparence supplémentaire sur les attentes actuelles, le cas échéant (par exemple, C.04.009(1)f) et g), C.04.009(2)g)). D'autres différences consistent en un changement rédactionnel dans la manière dont les règlements sont présentés dans le RAD (par exemple, C.01.004(5)c)). Il n'y a pas de changement par rapport à la pratique actuelle.

L'ordre des explications suivantes correspond à l'ordre numérique dans l'article C.04.009.

2.9.3.1. Lien entre C.01.004(5)c) et C.04.009 – Exclusion

L'exclusion des médicaments biologiques de certains étiquetages du titre 1 est déplacée du titre 4 au titre 1, plus précisément à l'alinéa C.01.004(5)c).

L'ancien titre 4 présentait l'exclusion :

C.04.019 Les dispositions de l'article C.01.004 ne s'appliquent pas à une drogue désignée dans le présent titre, mais tout emballage de ladite drogue doit porter

Le titre 1 révisé comprend l'exclusion.

C.01.004 (5) Les paragraphes (1) à (3) ne s'appliquent pas aux drogues suivantes :
c) celles visées à l'annexe D de la Loi.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

2.9.3.2. C.04.009(1)d) – Quantité nette

L'alinéa C.04.009(1)d) porte sur l'étiquetage de la quantité nette :

- Pour l'étiquette intérieure, la quantité nette correspond au médicament contenu dans le récipient immédiat.
- Pour l'étiquette extérieure, la quantité nette correspond au médicament dans l'emballage extérieur.

Il est important que cette information figure à la fois sur l'étiquette intérieure et sur l'étiquette extérieure, car la quantité nette diffère lorsqu'il y a plusieurs récipients dans un même emballage.

2.9.3.3. C.04.009(1)e) – Stérilité

L'alinéa C.04.009(1)e) porte sur l'étiquetage de la stérilité.

Le règlement est flexible pour permettre l'utilisation du symbole ISO pour stérile.

2.9.3.4. C.04.009(1)f) et g) – Matériel d'origine biologique

C.04.009(1)f) et g) concernent l'étiquetage du matériel d'origine biologique. L'étiquetage concerne le matériel d'origine biologique humaine ou animale à partir duquel les ingrédients médicinaux du médicament sont obtenus ou dérivés.

L'obligation d'étiquetage consiste à indiquer l'humain ou l'espèce animale sur l'espace principal de l'étiquette intérieure et extérieure des médicaments contenant des ingrédients médicinaux qui sont :

- du matériel humain ou animal **ou**
- dérivés de matériel humain ou animal

Les éléments suivants doivent être pris en compte pour satisfaire à l'obligation d'indiquer l'espèce animale sur l'espace principal de l'étiquette :

- Le nom biologique ou le nom usuel de l'espèce animale est préférable (par exemple, chien, chat, guêpe).
- Les adjectifs scientifiques (par exemple, porcine ou bovine) pourraient être acceptés lorsque l'espèce animale est implicite et largement comprise.
- Un nom culinaire reconnu (par exemple, porc, bœuf, œuf ou lait) pourrait être accepté lorsque l'espèce animale est implicite et largement comprise.
- Le nom scientifique de l'espèce (par exemple, *Candida albicans*) pourrait être approprié lorsque les autres noms ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas, ou lorsque le nom scientifique de l'espèce est largement compris.
- Les termes généraux (par exemple, « mammifères » ou « dérivés d'animaux ») ne sont pas acceptables.

Dans la plupart des cas, le terme « humain » ou l'espèce animale est contenu dans le nom propre, le nom usuel ou le nom de l'ingrédient médicinal. Cela suffit pour répondre aux exigences. L'albumine de sérum humain, l'extrait de poils de chien, le venin de guêpe, l'insuline de porc purifiée et l'antitoxine diphtérique équine en sont des exemples. Le terme « autologue » pourrait être accepté pour certains produits dont les ingrédients médicinaux sont des tissus ou des cellules propres au patient ou en sont dérivés.

Les exemples de cas où la mention « humain » ou l'espèce animale ne sont pas nécessaires comprennent notamment :

- virus ou composants viraux fabriqués dans des lignées cellulaires humaines ou animales, des cellules animales primaires ou des œufs
- protéines recombinantes fabriquées dans des lignées cellulaires humaines ou animales
- ARNm constitué de séquences humaines ou animales fabriquées à partir d'ADN plasmidique ou par synthèse directe

2.9.3.5. C.04.009(2)g) – Consignes d'innocuité

Le paragraphe C.04.009(2) porte sur l'étiquetage d'autres renseignements nécessaires pour prévenir les atteintes à la santé humaine. Santé Canada peut exiger certaines mentions d'étiquetage pour des raisons d'innocuité, au cas par cas. Les déclarations pour des raisons d'innocuité peuvent couvrir des situations telles que :

- l'indication des formes posologiques destinées exclusivement à un usage pédiatrique ou adulte
- l'indication pour les flacons multidoses où l'administration de la totalité du contenu pourrait provoquer des lésions
- les médicaments qui doivent être dilués avant d'être administrés
- la différenciation entre les diluants et les composants actifs d'un ensemble (par exemple, avertissement sur un flacon de diluant indiquant qu'il n'est pas destiné à l'administration directe)
- les déclarations relatives à la présence d'allergènes particuliers présentant un risque d'innocuité

La présente ligne directrice n'est pas destinée à fournir des directives particulières et définitives sur la fréquence à laquelle les déclarations d'innocuité doivent figurer sur les étiquettes. Les déclarations dépendent des produits. Il pourrait être nécessaire d'ajouter une déclaration d'innocuité tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est recommandé aux promoteurs de consulter les lignes directrices pertinentes et de discuter avec Santé Canada au cas par cas pour le produit, si nécessaire.

2.9.3.6. C.04.009(5)c) et d) – Entreposage et manutention

Les alinéas C.04.009(5)c) et d) visent à répondre à différentes situations :

- En vertu de l'alinéa C.04.009(5)c), le fabricant doit indiquer sur l'étiquette les conditions d'entreposage approuvées du médicament.
- En vertu de l'alinéa C.04.009(5)d), le fabricant doit prévoir un espace sur l'étiquette pour que les personnes qui entreposent et manipulent le médicament puissent consigner des renseignements supplémentaires sur l'entreposage et la manutention, le cas échéant.

L'alinéa C.04.009(5)d) prévoit un espace sur l'étiquette extérieure où des renseignements peuvent être enregistrés après l'emballage et l'étiquetage. Il s'agit entre autres de situations où un médicament porte une allégation sur l'étiquette qui permet au produit d'être entreposé dans des conditions de température différentes pendant des durées différentes. Dans ce cas, l'étiquette doit comporter un emplacement désigné permettant à l'utilisateur final d'indiquer les renseignements nécessaires (telles que la nouvelle date limite d'utilisation ou le délai de mise au rebut), afin de garantir que le produit n'est pas utilisé au-delà de la date limite d'utilisation en fonction des différentes conditions d'entreposage.

2.9.3.7. C.04.009(6) – Petits récipients

Le paragraphe C.04.009(6) porte sur l'étiquetage des petits récipients.

Les flexibilités en matière d'étiquetage pour les petits récipients décrites dans le titre 1, alors qu'elles ne figuraient pas dans l'ancien titre 4, ont historiquement été étendues aux titulaires de DIN pour les médicaments biologiques. L'étiquetage des petits récipients dans le paragraphe C.04.009(6) a été légèrement adapté aux médicaments biologiques.

L'étiquetage des petits récipients prévu dans le paragraphe C.04.009(6) est fondé sur la pratique actuelle et tient compte des lignes directrices de Santé Canada sur l'étiquetage de tous les médicaments biologiques en petits récipients.

2.9.3.8. C.04.009(7) – Exemption de la date limite d'utilisation sur l'étiquette des médicaments entreposés

Le paragraphe C.04.009(7) prévoit une exemption de la date limite d'utilisation sur l'étiquette des médicaments entreposés par tout niveau de gouvernement (fédéral, provincial, territorial, municipal) au Canada.

Bien que la date limite d'utilisation doive figurer sur l'étiquette d'un médicament, il existe des situations où les stocks de médicaments biologiques peuvent être exemptés de cette obligation. En vertu du paragraphe C.04.009(7), il y a :

- dérogation à l'obligation de mentionner une date limite d'utilisation sur l'étiquette d'une drogue entreposée pour être utilisée lors de situations d'urgence
- l'obligation d'indiquer la date limite d'utilisation de la drogue par d'autres moyens permettant de communiquer cette date aux personnes qui administrent la drogue
 - Des données de stabilité sont toujours requises et une date limite d'utilisation doit être disponible.
 - Le titulaire du DIN peut proposer un autre moyen d'indiquer la date limite d'utilisation, qui sera considéré par Santé Canada.

Il est attendu que les autres moyens de communication de la date limite d'utilisation soient tenus à jour et facilement accessibles par la plupart des personnes, voire par toutes. Cette attente comprend également la chaîne de distribution jusqu'à la pharmacie communautaire.

- Les fabricants peuvent mettre en place un numéro de téléphone accessible 24 heures sur 24 pour les personnes malentendantes, un site Web accessible au public ou des codes QR comme moyens alternatifs de communiquer les dates limite d'utilisation.
- La portée concernant les personnes qui administrent le médicament est volontairement large. Les personnes impliquées dans la distribution, l'administration ou l'utilisation des médicaments entreposés doivent être en mesure d'accéder en temps opportun à des renseignements actualisés sur la date limite d'utilisation. Il s'agit entre autres d'un pharmacien, d'un technicien en pharmacie, des personnes qui préparent l'inventaire pour l'administration d'un vaccin dans le cadre de la santé publique ou d'une personne qui s'administre elle-même un médicament.

L'exemption d'étiquetage pour la date limite d'utilisation est limitée à l'obligation qu'elle se trouve directement sur les étiquettes extérieure et intérieure. Cette exemption ne devrait pas être largement utilisée. Elle n'est prévue que pour les médicaments biologiques qui doivent être entreposés pour une utilisation d'urgence par les gouvernements canadiens, lorsque le besoin du médicament est sporadique et peu fréquent.

- Le règlement ne s'applique pas aux médicaments étiquetés à l'étranger ou au niveau international. Ces étiquettes ne répondent pas à plusieurs des exigences en matière d'étiquetage énoncées dans le RAD. Ainsi,

l'élargissement de la portée de cette clause n'élimine pas les obstacles actuels à l'introduction de ces produits sur le marché canadien. Ce règlement est destiné aux médicaments portant des étiquettes canadiennes qui sont entreposés par les gouvernements canadiens uniquement.

2.9.3.9. C.04.010 – Étiquetage des médicaments sur ordonnance

Le paragraphe C.04.010(1) porte sur l'étiquetage des médicaments sur ordonnance. Il s'applique aux étiquettes des fabricants.

L'alinéa C.04.010(2)b) porte sur l'exemption de l'étiquetage des médicaments sur ordonnance pour l'exercice de la pharmacie. Il s'agit d'étiquettes créées par les pharmacies. Les exigences en matière d'étiquetage des médicaments sous ordonnance font partie de l'exercice de la pharmacie et sont réglementées au niveau provincial et territorial. Chaque province ou territoire possède ses propres exigences et normes concernant les attentes des professionnels de la pharmacie pour l'étiquetage des médicaments sur ordonnance.

Dans la réglementation, Santé Canada utilise :

- « mode d'emploi approprié » pour l'étiquetage du fabricant (par exemple, C.04.009, A.01.015(2))
- « mode d'emploi convenable » pour l'étiquetage déterminé par un pharmacien pour un patient individuel (par exemple, C.04.010(2)b), C.01.004(5)b))

3. EXIGENCES – AUTRES

3.1. C.02.012.1 – ENTREPOSAGE

3.1.1. Règlement

C.02.012.1 Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé, y compris durant son transport, de façon à assurer la qualité de la drogue.

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

L'article C.02.012.1 :

- remplace les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop prescriptifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintient l'intention originale d'environ 17 règlements sur l'entreposage des anciens articles C.04.050 à C.04.683

3.1.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement aux pratiques ou aux attentes actuelles.

Le règlement précise que les médicaments doivent être préparés, entreposés et transportés de manière à préserver leur qualité. L'entreposage comprend le transport. L'ajout de « y compris pendant le transport » vise à accroître la clarté et la certitude.

Dans le cadre du renouvellement du titre 4, le règlement relatif à l'entreposage est intégré au titre 2 car il concerne les bonnes pratiques de fabrication.

Pour de plus amples renseignements sur l'assurance de la qualité des médicaments pendant l'entreposage, y compris pendant le transport, consulter les Lignes directrices sur le contrôle environnemental lors de l'entreposage et du transport des médicaments (GUI-0069) (voir Références dans la section 4.1).

3.2. C.08.003.1 – RENSEIGNEMENTS OU MATÉRIEL OBTENUS AUPRÈS DES LIEUX POUR L'EXAMEN DE PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS

3.2.1. Règlement

C.08.003.1 Le ministre peut, dans le cadre de son examen d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, d'une présentation abrégée de drogue

nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel ou d'un supplément à l'une de ces présentations, examiner les renseignements ou le matériel ci-après pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle visée par la présentation ou le supplément :

- a) ceux fournis par toute personne sous le régime de la Loi;
- b) ceux obtenus à l'égard soit de tout lieu où la drogue nouvelle ou tout *ingrédient actif*, au sens du paragraphe C.01A.001(1), de celle-ci sont *manufacturés* ou *emballés-étiquetés*, au sens de ce paragraphe, ou analysés, soit de tout lieu proposé pour ce faire;
- c) ceux obtenus, directement ou indirectement, d'une *autorité réglementaire étrangère* au sens du paragraphe C.10.001(1).

(Voir Règlement sur les aliments et drogues dans la section 4.1.2.2)

3.2.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Il n'y a pas de changement aux pratiques ou aux attentes actuelles.

En général :

- L'article C.08.003.1 est révisé pour refléter les activités dans le cadre de la pratique actuelle.
- Conformément à la pratique actuelle, l'article C.08.003.1 clarifie le pouvoir du ministre de prendre en compte des renseignements ou du matériel qui pourraient être examinés au cas par cas en fonction des risques au cours de l'évaluation d'une présentation de médicament par Santé Canada. L'autorité doit faire preuve de souplesse en utilisant les activités discrétionnaires comme des outils facultatifs pour contribuer à garantir la qualité et donc l'innocuité des produits.
- L'article C.08.003.1 assure une plus grande transparence des pratiques actuelles de prise en compte potentielle des renseignements ou du matériel obtenus à partir des lieux, des renseignements déposés auprès de la LAD (par exemple, les titres 1, 5 et 8) et des renseignements provenant de partenaires réglementaires étrangers pour l'évaluation des présentations de médicaments.
- Santé Canada applique actuellement une approche basée sur le risque pour évaluer s'il est nécessaire d'obtenir des renseignements supplémentaires sur la mise en œuvre du procédé de fabrication dans les lieux proposés. Ces renseignements appuient la prise de décisions liée à une présentation ou un supplément pour un médicament biologique. Le règlement assure la transparence quant à la prise en compte des renseignements obtenus directement ou indirectement des lieux de fabrication lors de la prise de décision pour l'autorisation de mise en marché de médicaments biologiques. Cette approche permet d'utiliser des activités souples, discrétionnaires, basées sur le risque et adaptées à chaque cas, afin de soutenir les changements dans les pratiques actuelles d'examen des présentations de médicaments, aujourd'hui et à l'avenir, selon les besoins.
- L'évaluation sur place (ESP) est l'un des outils utilisés pour obtenir des informations supplémentaires d'un lieu de fabrication. Il s'agit d'une évaluation

spécifique au produit que la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) effectue sur le lieu de fabrication d'un médicament de l'annexe D (produit intermédiaire ou fini). L'évaluation porte sur le mode de fabrication du médicament, le processus, les conditions et le contrôle de la fabrication, ainsi que sur la conformité avec les informations fournies.

- La majeure partie du contenu du titre 4 porte sur les exigences qui s'appliquent tout au long du cycle de vie des médicaments biologiques. Toutefois, les ESP sont une activité ponctuelle directement liée à l'examen préalable à la mise en marché. Par conséquent, ce règlement relatif aux ESP est inclus dans le titre 8, les ESP étant utilisées pour évaluer les éléments suivants :

- une présentation de drogue nouvelle (PDN)
- une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (PDNUE)
- une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)
- une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (PADNUE) **ou**
- un supplément à l'une ou l'autre de ces présentations

Ces renseignements ponctuels sont à prendre en considération dans le cadre de l'examen des présentations de médicaments et sont distincts des inspections relatives aux BPF.

- Les intervenants peuvent également discuter de l'ESP avec la DMBR pour leur produit particulier.

3.3. DATE LIMITE D'UTILISATION

3.3.1. Règlement

Aucun règlement n'est ajouté au titre 4.

L'approche consiste à s'appuyer sur 5 règlements actuels (C.01.001(1), C.02.027, C.02.028, C.08.002(2)f), et C.08.002(2)g)) pour :

- remplacer les anciens articles C.04.050 à C.04.683, qui sont trop normatifs, spécifiques à un produit ou désuets
- maintenir l'intention initiale d'environ 23 règlements concernant la date limite d'utilisation des anciens articles C.04.050 à C.04.683
- soutenir le fait que le médicament doit avoir une date limite d'utilisation et que cette date doit figurer sur l'étiquette, comme c'est le cas pour les médicaments pharmaceutiques

3.3.2. Explication par rapport à la pratique actuelle

Les 5 règlements actuels sont les suivants :

- C.01.001(1) : définit la « date limite d'utilisation »
- C.02.027 : exige que le titulaire du DIN établisse la période pendant laquelle chaque drogue emballée sous forme posologique et chaque ingrédient actif seront conformes aux spécifications de la drogue, lesquelles sont interprétées comme comprenant des données à l'appui de la date limite d'utilisation
- C.02.028 : exige que le titulaire du DIN surveille la stabilité de la drogue emballée sous forme posologique et de son ingrédient actif, ce qui est interprété comme incluant des données à l'appui de la date limite d'utilisation
- C.08.002(2)f) : exige que le fabricant soumette les renseignements détaillés recueillis au moyen des essais servant à contrôler l'activité, la pureté, la stabilité et l'innocuité de la drogue, lesquels sont interprétés comme comprenant des données à l'appui de la date limite d'utilisation
- C.08.002(2)g) : exige que le fabricant soumette des renseignements pour établir l'innocuité de la drogue nouvelle, qui sont interprétés comme incluant des renseignements à l'appui de la durée de conservation, qui fait partie des « conditions d'utilisation recommandées »

3.4. RÈGLEMENTS CORRESPONDANTS

3.4.1. Règlements et explications

L'abrogation des règlements spécifiques aux produits des anciens articles C.04.050 à C.04.683 ne devrait pas avoir d'incidence sur les médicaments biologiques actuellement commercialisés. Deux autres règlements sont également abrogés dans ce contexte, les anciens articles C.04.002 et C.04.003.

- L'ancien article C.04.002 stipulait que l'ancien titre 4 ne s'appliquait pas à un médicament sous forme de dose orale contenant des micro-organismes, si le médicament était recommandé uniquement pour restaurer, normaliser ou stabiliser la flore intestinale.
 - Ce règlement n'est plus nécessaire, ces produits étant couverts par le Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN), qui n'existait pas lorsque l'ancien article C.04.002 a été inclus dans l'ancien titre 4.
- L'ancien article C.04.003 n'est plus nécessaire, les règlements correspondants spécifiques au produit dans l'ancien titre 4 basés sur la « date de sortie » ayant été remplacés.
 - Les exigences sur la « date de sortie » sont désuètes, parce que les plages de température sont incorrectes.

3.5. MODIFICATIONS CORRÉLATIVES

3.5.1. Explication

Les modifications corrélatives mettent à jour les règlements qui renvoient aux règlements modifiés, tels que les renvois à la désignation numérique du titre 4.

3.5.2. Règlements

Partie A :

- L'alinéa A.01.015(2) porte sur l'étiquetage bilingue du mode d'emploi des médicaments vendus sans ordonnance dans une zone ouverte de vente libre.
 - Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 4, l'alinéa C.04.009(2)f). Ce règlement concerne les cas où ce type de médicament biologique en vente libre existerait à l'avenir. La même règle d'étiquetage concernant le mode d'emploi s'applique aux médicaments non biologiques (titre 1 jusqu'au sous-alinéa C.01.004(1)c)(iii)) et aux médicaments biologiques (titre 4 jusqu'à l'alinéa C.04.009(2)f)).
- L'alinéa A.01.048d) porte sur les exportations et les transbordements de médicaments.
 - Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 4, les articles C.04.001 à C.04.006.

Partie C :

- Titre 1 – Le paragraphe C.01.004(5) porte sur l'étiquetage.
 - Le règlement exclut les drogues de l'annexe D de certains étiquetages du titre 1.
 - L'exclusion, qui se trouvait dans le titre 4 (l'ancien article C.04.019), est déplacée dans le titre 1 (C.01.004(5)c)).
 - Pour l'explication des liens entre les alinéas C.01.004(5)b) et C.04.010(2)b), se référer à C.04.010 – Étiquetage des médicaments sur ordonnance dans la section 2.9.3.9.
- Titre 2
 - L'intitulé « Service du contrôle de la qualité » avant l'article C.02.013(1) est remplacé par l'intitulé « Contrôle de la qualité ».
 - Le paragraphe C.02.019(4.1) porte sur les essais de produits finis. Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 4, le paragraphe C.04.007(2).
- Titre 3 – L'article C.03.206 porte sur l'étiquetage en ce qui concerne l'exclusion des drogues de l'annexe C de l'étiquetage du titre 4.
 - Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 4, les articles C.01.005 et C.04.009.
- Titre 8

- L'article C.08.009.04 porte sur les médicaments contre la COVID-19. Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 2, l'article C.02.012.1.
- Le paragraphe C.08.011.2(2) porte sur les médicaments distribués dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS). Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 2, l'article C.02.012.1.
- Titre 10
 - Le paragraphe C.10.001(5) porte sur les médicaments utilisés pour des besoins urgents en santé publique. Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 2, l'article C.02.012.1.
 - Le paragraphe C.10.002(2) porte sur les médicaments utilisés pour des besoins urgents en santé publique. Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 2, l'article C.02.012.1.

Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19) :

- L'alinéa 20(e) porte sur les médicaments contre la COVID-19. Le règlement est mis à jour avec la nouvelle désignation numérique du titre 4, les articles C.04.004, C.04.005, C.04.007, C.04.009 et C.04.010.

4. RÉFÉRENCES, COORDONNÉES

4.1. RÉFÉRENCES

4.1.1. Lignes directrices

Cette ligne directrice fait référence à 4 lignes directrices de Santé Canada. Les promoteurs devraient consulter les versions les plus récentes de ces 4 références.

Les documents sont classés par ordre alphabétique, suivis du règlement auquel ils se rapportent :

- [Ligne directrice – Changements survenus après l’avis de conformité \(AC\) : Document sur la qualité](#) (voir l’annexe 3) pour C.04.004 et C.04.006
- [Ligne directrice à l’intention des promoteurs : Programme d’autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l’annexe D \(Produits biologiques\)](#) pour C.04.007 et C.04.008
- [Lignes directrices sur le contrôle environnemental lors de l’entreposage et du transport des médicaments \(GUI-0069\)](#) pour C.02.012.1
- [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) pour C.04.004

4.1.2. Références juridiques

4.1.2.1. Loi sur les aliments et drogues

L’annexe D de la [Loi sur les aliments et drogues](#) définit les médicaments biologiques.

4.1.2.2. Règlement sur les aliments et drogues

Le titre 4 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) prévoit des règlements spécifiques aux médicaments biologiques.

- Pour obtenir la version officielle de tous les règlements nouveaux et révisés mentionnés dans cette ligne directrice (tels que le titre 4, le titre 2 et le titre 8), consulter le [Règlement sur les aliments et drogues](#).
- Pour la version officielle du règlement **modifiant** le RAD, consulter la [partie II de la Gazette du Canada du 2024-12-18, volume 158, numéro 26, intitulé Règlement modifiant certains règlements pris en vertu de la Loi sur les aliments et drogues \(homologation agile\)](#).

4.2. COORDONNÉES

Les coordonnées sont exactes au moment de la rédaction et pourraient changer au fil du temps.

4.2.1. Présentations de médicaments

Bureau des affaires réglementaires (BAR)
Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)
Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA)
Santé Canada
100, promenade Églantine
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Courriel : brdd.ora@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-957-1722
Téléimprimeur (ATS) : 1-800-465-7735 (pour les personnes souffrant de troubles de l'audition ou de la parole)

4.2.2. Cette ligne directrice

Centre de la politique, de la pédiatrie et de la collaboration internationale (CPPCI)
Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)
Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA)
Santé Canada
100, promenade Églantine
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Courriel : brdd-cppic brdd-cppci@hc-sc.gc.ca
Téléimprimeur (ATS) : 1-800-465-7735 (pour les personnes souffrant de troubles de l'audition ou de la parole)

5. COMPARAISON SOMMAIRE DU TITRE 4 – ANCIEN ET NOUVEAU**5.1. APERÇU DE LA COMPARAISON ENTRE LE TITRE 4 ET LA PRATIQUE ACTUELLE**

Tableau 1 : Comparaison du nouveau titre 4 avec l'ancien titre 4 et avec la pratique actuelle

Nombre	A. Titre 4 /2/8	B. Sujet	C. Ancien titre 4	D. Explication	E. Modification de la pratique actuelle
1.	C.04.001	Définitions	C.04.001	A1 remplace C1	Non
2.	C.04.002, C.04.003	Interdictions de vente	C.04.001.1	A2 remplace C2	Non
3.	C.04.004	Matériel d'origine biologique	C.04.016 à C.04.018	A3 reprend les concepts de C3 et le remplace	Non
4.	C.04.004	Matériel d'origine biologique	environ 31 règlements sur le matériel d'origine biologique de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A3 maintient l'intention initiale de C4 et le remplace	Non
5.	C.04.005	Prévention de la contamination	C.04.013 et C.04.014	A5 est basé sur C5 et le remplace	Non
6.	C.04.005	Prévention de la contamination	environ 10 règlements sur la prévention de la contamination de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A5 maintient l'intention initiale de C6 et le remplace	Non
7.	C.04.006	Préparations de référence	environ 70 règlements sur les préparations de référence de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A7 maintient l'intention initiale de C7 et le remplace	Non
8.	C.04.007	Mise en circulation de lots	C.04.015	A8 est l'équivalent de C8 et le remplace	Non

Nombre	A. Titre 4 /2/8	B. Sujet	C. Ancien titre 4	D. Explication	E. Modification de la pratique actuelle
9.	C.04.007	Mise en circulation de lots	environ 20 règlements sur la mise en circulation de lots de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A8 maintient l'intention initiale de C9 et le remplace	Non
10.	C.04.008	Rapports périodiques sur la qualité	Aucun	S. O.	Oui – flexibilité accrue = plus d'un an
11.	C.04.009, C.04.010	Étiquetage, exemption d'étiquetage, étiquetage des médicaments sur ordonnance	C.04.019 et C.04.020	A11 est l'équivalent de C11 et le remplace	Non
12.	C.04.009, C.04.010	Étiquetage, exemption d'étiquetage, étiquetage des médicaments sur ordonnance	environ 28 règlements sur l'étiquetage de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A11 maintient l'intention initiale de C12 et le remplace	Non
13.	C.02.012.1	Entreposage	environ 17 règlements sur l'entreposage de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	A13 maintient l'intention initiale de C13 et le remplace	Non
14.	C.08.003.1	Évaluations sur place	Aucun	S. O.	Non
15.	Statu quo	Date limite d'utilisation	environ 23 règlements sur la date limite d'utilisation de l'ancienne version des articles C.04.050 à C.04.683	Le statu quo est constitué par 5 règlements actuels – C.01.001(1), C.02.027, C.02.028, C.08.002(2)f), C.08.002(2)g). A15 maintient l'intention initiale de C15 et le remplace	Non

Nombre	A. Titre 4 /2/8	B. Sujet	C. Ancien titre 4	D. Explication	E. Modification de la pratique actuelle
16.	Aucun	Règlements correspondants	2 règlements	C16 est abrogé dans le cadre de l'abrogation de tous les règlements spécifiques aux produits	Non

5.2. ANCIEN TITRE 4 EN TANT QUE RÉFÉRENCE

Le *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) actuel est mis à jour progressivement à mesure que chaque volet de l'homologation agile entre en vigueur.

Pour trouver l'ancien titre 4 dans la version précédente du RAD :

- Accéder au site de « Justice Canada », puis sélectionner la section « Lois »
- Sous « Trouver un titre », rechercher « *Règlement sur les aliments et drogues* ».
- Dans la zone d'en-tête, rechercher la mention « Règlements à jour AAAA-MM-JJ et dernière modification AAAA-MM-JJ Versions antérieures ». Ouvrir « Versions antérieures » pour obtenir une liste des versions précédentes du RAD. Sélectionner n'importe quelle période pour accéder à la législation en vigueur pour la période donnée.
- Sélectionner la plage de dates du RAD **avant** la date d'entrée en vigueur du nouveau titre 4, soit le 2025-07-01.
- Utiliser la fonction Ctrl-F pour rechercher « titre 4 ». Ne pas utiliser la case « Rechercher dans le cadre de ce règlement ». Le bon titre 4 (celui qui porte sur les drogues, et non sur les aliments) est celui qui porte l'intitulé « Drogues de l'annexe D ».