

**SANTÉ CANADA - DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS
PROGRAMME DE RÉUNIONS BILATÉRALES**

COMPTE-RENDU DES DÉCISIONS

GROUPEMENT PROVINCIAL DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT (GPIM)

LIEU : 1600, rue Scott, Holland Cross, tour B, 2^e étage, salle de réunion 2048, Ottawa (Ontario)

DATE: Mercredi, le 22 novembre 2006

DÉBUT: 13h30

FIN: 15h30

PARTICIPANTS DE SANTÉ CANADA	PARTICIPANTS DU GPIM
<p>Omer Boudreau, directeur général, DPT, coprésident Ellen Birnbaum, BTO Jacques Bouchard, BGMIV Gail Gervais, unité de liaison, BTO Thea C. Mueller, BGMIV Nick McCandie Glustien, BPSPI Denise Quesnel, unité de liaison, BTO Heather Sutcliffe, DPSC Vincent Tong, DGPSA-Inspectorat Alan Viau, BPS</p> <p>Observateurs Joseph Benoliel, OCT Jenny Lee Choon, DPSC Natasha Kuran, BGMIV Matthew Ryan, BTO</p>	<p>Pierre Morin, directeur général, GPIM, coprésident Manon Audet, Erfa Canada Caroline Fréchette, Omega Richard Marchand, Solumed Grégoire Hovington, Solumed Stéphane Lévesque, Solumed Adriana Petruilian, Neopharm (Warnex)</p>

1. Mot de bienvenue et présentations

M. Omer Boudreau, directeur général de la Direction des produits thérapeutiques, a souhaité la bienvenue aux gens présents, alors que M. Pierre Morin, directeur général du GPIM a remercié la DPT de la possibilité de tenir des rencontres bilatérales. Les présentations se sont ensuite poursuivies autour de la table.

2. Examen de l'ordre du jour

On a approuvé tel quel l'ordre du jour.

3. Examen des notes de la réunion du 24 mai 2006

On a approuvé les notes telles qu'elles.

Le GPIM a souhaité connaître les derniers détails au sujet des bonnes pratiques de lignes directrices (BPLD) et des bonnes pratiques d'examen (BPE). Même si elle n'est pas la chef de projet des BPLD ou des BPE, Ellen Birnbaum a accepté de présenter la mise à jour. En ce qui concerne les BPLD, elle a mentionné qu'à ce moment, chacun des bureaux de la DPT avait identifié sa priorité en matière d'élaboration des lignes directrices, mais les ressources pourraient présenter un certain problème lorsqu'il s'agit d'élaborer ces documents. On a maintenant complété

la phase de consultation externe de l'ébauche du *Manuel des bonnes pratiques de lignes directrices*.

En ce qui concerne les BPE, SC détermine les compétences nécessaires pour tous les types d'examineurs, ce qui aiderait alors à déterminer le type de formation dont ces gens ont besoin. M. Morin a mentionné qu'on devrait former l'industrie selon les mêmes étalons que les examinateurs internes et que l'industrie serait prête à défrayer les coûts d'une formation externe, par exemple, en passant par l'ACRP. Le GPIM est étonné de constater le nombre élevé de présentations qui font l'objet d'un deuxième examen. M. Boudreau a confirmé que le nombre d'ANC/ADI avait augmenté et que SC étudiait les tendances en souhaitant qu'on trouve une solution. Le but consiste à s'assurer que SC obtienne des présentations de qualité.

4. Cadre d'homologation progressive

M. Boudreau a présenté un survol de ce projet. Il a expliqué que l'élaboration d'un cadre d'homologation des médicaments reposait sur une saine gestion des risques favorisant l'accès à de nouvelles pharmacothérapies prometteuses tout en soumettant ceux-ci à une surveillance et une réévaluation continues des préoccupations en ce qui a trait à leur sécurité, leur qualité, leur caractère adéquat et leur efficacité tout au long du cycle de vie du produit. Il a déclaré que l'actuel cadre est périmé (on l'a élaboré dans les années 1960) et qu'il présente plusieurs lacunes sur le plan de la réglementation. Les attentes du public à l'égard des organismes de réglementation sont en hausse, alors que d'autres instances ont surpassé le Canada en adoptant de nouvelles approches. Le temps est venu pour que le Canada procède à la mise à jour de son modèle.

M. Boudreau a expliqué les facteurs de changement. Santé Canada jouit de peu de pouvoirs en matière de réglementation après qu'on ait autorisé le produit et de peu de flexibilité à ce niveau lorsqu'il s'agit d'évaluer les conditions ou de permettre une utilisation en cas d'urgence. L'actuel modèle linéaire n'est pas vraiment représentatif du développement et de la réglementation des médicaments dans le monde réel. Le cadre nécessaire est progressif en ce sens qu'il répondra aux besoins actuels et on pourra l'adapter aux besoins à venir. Il adopte une approche en matière de réglementation des médicaments au fur et à mesure que le produit évolue à l'intérieur de son cycle de vie. On assiste ainsi à une progression naturelle de l'information croissante sur un médicament tout au long de sa durée de vie qu'on doit évaluer et dont on doit informer les utilisateurs.

On a parlé de la définition des termes anglais *efficacy* et *effectiveness*, puisque les deux présentent le même équivalent en français, mais leur sens est très différent.

On adressera les questions particulières portant sur le concept et l'approche au cours de la consultation prévue pour le 29 novembre. On consultera le GPIM.

Mesure: Tout au long du processus d'élaboration, on consultera le GPIM comme étant un des intervenants.

5. Document de lignes directrices à l'intention de l'industrie, Notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés

Heather Sutcliffe, Direction des produits de santé commercialisés, a présenté un bref survol de l'ébauche du Document de lignes directrices à l'intention de l'industrie, Notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés. On a affiché le document à la fin d'octobre (pour

une période de 60 jours) sur le site Web de Santé Canada afin de le soumettre à la consultation publique. La date finale des commentaires a été fixée au 29 décembre. Il s'agit là d'une mise à jour des Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés dans lesquelles on présente les attentes de Santé Canada en ce qui concerne la notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés. On amendera l'ébauche des lignes directrices, le cas échéant, suite à l'exercice de consultation et aux délibérations à venir au sein de Santé Canada. Mme Sutcliffe a invité le GPIM à consulter le site Web au sujet de la consultation.

Anglais :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/consult_guide-ldir_indust_e.html

Français :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/consult_guide-ldir_indust_f.html

M. Morin a exprimé ses préoccupations au sujet des affichages sur MedEffect. Le GPIM considère qu'il n'est pas convivial et qu'il ne dessert pas bien l'industrie. Mme Sutcliffe a reconnu qu'on informerait le directeur de MedEffect des commentaires du GPIM. Elle a mentionné que la DPSC sera en mesure de mettre en œuvre un système de rapports électroniques en 2007-2008 lorsqu'on aura déployé la nouvelle base de données. On utilisera alors les étalons de l'ICH.

6. Mise à niveau des exigences en ce qui concerne les antiseptiques à des fins professionnelles : dépôt d'une ébauche de document sur les lignes directrices

Le GPIM a présenté un échéancier des progrès réalisés au niveau de la préparation des lignes directrices touchant l'utilisation des antiseptiques à des fins professionnelles. Ces lignes directrices accéléreraient l'approbation en plus d'assurer l'uniformité. La Dre Thea C. Mueller, gestionnaire, Division de l'évaluation des médicaments en vente libre, BGMIV, a mentionné que SC espérait que le GPIM puisse accélérer le processus de façon à ce qu'une version finale soit disponible en mars 2007. Le GPIM demande qu'on organise un atelier pour aborder les questions scientifiques.

La Dre Mueller a précisé que l'affichage récent de la monographie de la DPSN/DPT concernant les nettoyants antiseptiques pour la peau dans laquelle on exclue l'usage de ces produits à des fins professionnelles nous prouve que les produits employés dans un milieu professionnel, comme les hôpitaux, les établissements de restauration, les établissements de soins pour enfants/soins infirmiers, etc., doivent faire l'objet d'un examen réglementaire plus minutieux lorsqu'on les compare aux produits destinés à un usage personnel dont on permet la vente au moyen d'un système de monographies. On reconnaît que l'absence d'efficacité des cadres évoqués ci-dessus suscite une préoccupation importante au niveau de la santé publique.

La coopération nous permet d'aller de l'avant. Le Dr Marchand présentera à la Dre Mueller une ébauche initiale d'ici la fin de l'année. La DPT collaborera avec la DPSN à la définition d'exigences réglementaires conjointes relatives aux produits antiseptiques à des fins professionnelles puisque, pour l'instant, ces produits font partie des PSN. On a précisé que les lignes directrices seront régies par les Bonnes pratiques de lignes directrices. Lorsque les DG concernés auront approuvé le document, on l'affichera sur le site Web afin qu'il fasse l'objet d'une consultation plus générale. Lorsqu'on aura colligé et tenu compte comme il se doit des commentaires de tous les intervenants, on pourra convoquer un atelier, au besoin, afin de résoudre les questions en suspens qui suscitent la controverse.

Mesures: Thea Mueller doit présenter au Dr Marchard les commentaires au sujet du document d'ébauche initiale après avoir consulté la DPSN.
Le GPIM doit intégrer les commentaires et présenter un document final d'ici le mois de mars 2007.

Lorsqu'on l'aura finalisé, on présentera alors le document aux BPLD.

7. **Changements importants dans le processus de fabrication – BPF et validation**

Vincent Tong, Unité de l'Inspection BPF drogues, Inspectorat DGPSA, s'est attardé à la question. Le GPIM a précisé qu'en vertu de l'exigence C.02.011, un fabricant doit disposer de méthodes écrites pour s'assurer que le médicament réponde aux caractéristiques d'utilisation de celui-ci. Cela implique qu'on doit qualifier et valider l'équipement. Lorsqu'on remplace une pièce importante de l'équipement, on doit procéder à la qualification de l'installation et à la qualification de l'équipement en tant que tel, mais on ne parle que très peu du processus de validation.

M. Tong a invité le GPIM à consulter le document cadre intitulé *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)* (qu'on peut consulter sur le site Web de Santé Canada consacré à la conformité et à l'application de la loi à l'adresse http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29_tc-tm_f.html) dans lequel on aborde la validation du processus, advenant le remplacement d'une pièce d'équipement unique, dans la section consacrée au contrôle des changements.

Le GPIM souhaite rester en contrôle de la validation et M. Tong a confirmé que l'équipe de validation contrôle entièrement le processus. La détermination de la société à contrôler tous les changements aux locaux, services de soutien, systèmes, matériaux, équipements et méthodes employés pour la fabrication et l'emballage des formes posologiques pharmaceutiques est essentielle pour assurer la validation continue des systèmes concernés.

Au moment d'évaluer une demande de changement, l'évaluation déterminera le besoin et l'ampleur d'une revalidation. La justification d'une validation concurrente (validation du processus réalisée pendant la production) doit être documentée, alors que l'équipe de validation doit approuver le protocole. On recommande également de préparer et de faire approuver un rapport avant la vente de chaque lot et de préparer et faire approuver ensuite un rapport final après avoir complété tous les lots concurrents. On considère généralement acceptable qu'au moins trois lots consécutifs répondant aux paramètres finaux acceptés qui confèrent au produit la qualité désirée, constituent une validation convenable du processus.

Le GPIM a cependant soulevé la question suivante : Qu'advient-il si on produit seulement un lot par année ? Comment procéderait-on pour produire les lots de validation ? Santé Canada a répondu qu'au moins trois lots consécutifs répondant aux paramètres finaux acceptés qui confèrent au produit la qualité désirée, constitueraient une validation convenable du processus. Par conséquent, le processus de validation concurrent prendrait trois ans si la production de trois lots consécutifs requiert autant de temps.

Le GPIM a suggéré que Santé Canada dispose d'une section consacrée aux questions et réponses portant sur la fabrication. Alan Viau, directeur général associé du Bureau des sciences pharmaceutiques, DPT, a informé le groupe à l'effet que son bureau travaillait effectivement sur un tel document (Foire aux questions).

8. a) **Étalons de référence autres que USP/EP: Responsabilité**

Vincent Tong, Unité de l'Inspection BPF drogues, Inspectorat de la DGPSA, s'est attardé à la question. Le GPIM souhaite un certain encadrement au sujet des étalons de référence employés par l'industrie autres que les étalons primaires de l'USP/EP. Le GPIM aimerait savoir où les gens du secteur de la fabrication des produits pharmaceutiques au Québec évaluent les « analyses de vérification complètes » et à qui incombe la responsabilité en ce qui concerne la pureté, lorsque l'étalon provient d'un autre fabricant. M. Tong a fait parvenir la demande au Comité des BPF.

Le document cadre intitulé *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication*, édition 2002, version 2 (GUI-0001) (qu'on peut consulter sur le site Web de Santé Canada consacré à la conformité et à l'application de la loi à l'adresse http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/guide-ld-2002/2002v2_f.html) fait partie des étalons de référence. Dans la partie 6.7, Interprétation, section C.02.015, Service de contrôle de la qualité, on déclare :

« 6.7 Les étalons de référence se présentent sous la forme des étalons courants figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*. Si ceux-ci n'ont pas été établis ou ne sont pas disponibles, des étalons primaires peuvent être utilisés. Les étalons secondaires sont vérifiés à partir d'un étalon de référence figurant à l'annexe B ou de l'étalon primaire et font l'objet d'une analyse de confirmation complète à des intervalles prédéterminés. Tous les étalons de référence sont entreposés et utilisés de façon à préserver leur qualité. Des dossiers concernant leur analyse, leur entreposage et leur utilisation sont tenus. »

En ce qui concerne les étalons de référence ou étalons primaires, une société pharmaceutique doit évaluer la source de l'étalon de référence ou primaire, et déterminer/justifier ensuite ce qu'il faut pour prouver le caractère adéquat d'un étalon de référence. Dans le cas des étalons secondaires, la société pharmaceutique doit comparer l'étalon à un étalon de référence de l'annexe B ou à un étalon primaire, et procéder ensuite à un essai de confirmation complet à des fréquences prédéterminées. Les « essais de confirmation » ont pour but de prouver qu'un produit est conforme à toutes ses caractéristiques approuvées. Une société pharmaceutique doit réaliser ces essais et déterminer/justifier leur fréquence appropriée.

Mesure: Adriana Petruian (GPIM) doit communiquer avec Vincent Tong, Inspectorat de la DGPSA.

8. b) **Classification des lieux aseptiques et propres**

Le GPIM souhaitait un certain encadrement au niveau du contrôle de la qualité des produits stérilisés. Vincent Tong, Unité de l'Inspection BPF drogues, Inspectorat de la DGPSA, a expliqué que le document cadre intitulé *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication*, édition 2002, version 2 (GUI-0001) (qu'on peut consulter sur le site Web de Santé Canada consacré à la conformité et à l'application de la loi à l'adresse http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/guide-ld-2002/2002v2_f.html) renferme un tableau décrivant les normes environnementales de base pour la fabrication des produits stériles. Dans la note 5 où l'on fait référence aux colonnes consacrées aux « zones non opérationnelles » de ce tableau, on déclare :

« 5. Les numérations particulières précisées à la colonne "zone non opérationnelle" doivent s'observer après une brève période de nettoyage (20 minutes), après la fin des opérations. » Par conséquent, aux fins de la surveillance normale, on réalise les conditions particulières de l'état « non opérationnel » après un bref nettoyage (20 minutes) une fois l'opération complétée.

8. c) Bonnes pratiques de fabrication/bonnes pratiques de laboratoire

Le GPIM souhaitait qu'on encadre l'analyse réalisée en vertu de la conformité BPF et de la conformité BPL. La question consistait à déterminer la façon dont on doit réaliser les essais chimiques et microbiologiques dans le cadre d'une étude des BPC.

Le GPIM a présenté un exemple d'un fournisseur de services qui se conforme aux BPF plutôt qu'aux BPL. Il a reçu pour analyse des échantillons provenant de sources variées présentant un lien avec des études cliniques, mais ceux-ci n'entrent pas toujours dans le cadre d'une étude clinique et on ne mentionne pas toujours si l'échantillon est de type chimique ou biologique.

SC n'a pas désigné d'autorité nationale pour l'émission des permis de BPL, mais on étudie présentement les options.

9. Examen du rendement

Pierre Morin a félicité la DPT pour avoir réduit la charge de travail accumulée. Le GPIM s'est informé au sujet des efforts continus visant à réduire les délais d'examen.

Jacques Bouchard, directeur, Bureau de la gastroentérologie, des maladies infectieuses et virales, a présenté une mise à jour de ce projet. Il a déclaré qu'au 31 octobre 2006, on comptait 151 présentations dans la catégorie d'examen des DDIN. Au BGMIV, 22 (29 %) des présentations étaient en souffrance (en moyenne 34 heures). Au BSP, 9 (41 %) présentations étaient également en retard (en moyenne de 82 jours).

Au BGMIV, l'augmentation des retards au niveau des examens de DDIN est principalement attribuable à une réduction imprévue du personnel et au ralentissement normal des activités estivales en raison des vacances annuelles. On a transféré des ressources additionnelles à la Division de l'évaluation des médicaments vendus sans ordonnance afin d'améliorer l'examen de rendement des DDIN. Le BGMIV prévoit qu'un haut fonctionnaire retournera au travail le 1 décembre 2006, réduisant ainsi considérablement la pression au niveau de la Division de l'évaluation des médicaments vendus sans ordonnance. Le processus d'examen des DDIN ne devrait plus présenter aucun retard d'ici la fin de l'exercice financier. Le BGVID procède également à la rationalisation du processus afin d'analyser les présentations de DDINF/normes d'étiquetage. La mise en oeuvre s'effectuera en janvier 2007.

Omer Boudreau a déclaré qu'une initiative est en cours au niveau de la direction générale afin de demander des subventions additionnelles pour combler le besoin de ressources.

10. Table ronde

a) M. Morin a souhaité que la DPT commente l'ouvrage intitulé *Pharmaceutical Quality* qu'il a remis à Omer Boudreau et à la Dre Siddika Mithani (ex-directrice générale associée de la DPT) en mai 2005. La Dre Supriya Sharma fera parvenir ses commentaires au GPIM.

Mesure: La Dre Sharma doit commenter l'ouvrage intitulé *Pharmaceutical Quality*.

b) Stéphane Lévesque, GPIM, s'est dit préoccupé au sujet des arriérés et des ressources. Omer Boudreau a mentionné que la DPT analysait présentement l'utilisation des ressources et qu'elle ne prévoit aucune coupure.

11. Ajournement: On a ajourné la réunion à 15h30.

12. Prochaine réunion : Mercredi, le 30 mai 2007 à 13h30

Original signé par

Omer Boudreau
Directeur général
Direction des produits thérapeutiques