

Questions et réponses

Demande de Santé Canada pour la soumission de la confirmation de l'achèvement de l'étape 1 – Évaluations des risques pour les impuretés de nitrosamine (comme indiqué dans la lettre du 14 avril 2021).

(Édition 20 mai 2021)

Contexte de l'objectif de cette demande

Question n° 1

Y aura-t-il un engagement avec les intervenants de l'industrie, comme un webinaire, pour discuter de l'approche proposée par Santé Canada et répondre à des questions supplémentaires?

Réponse de Santé Canada :

Toute question ou préoccupation supplémentaire peut être adressée à hc.bps.enquiries.sc@canada.ca.

Question n° 2

Quels sont les motifs de cette demande? Cette approche est-elle harmonisée à l'échelle internationale?

Réponse de Santé Canada :

L'un des principaux objectifs de la demande de mise à jour sur les progrès réalisés par l'industrie dans l'achèvement des évaluations des risques (étape 1) est de mesurer l'étendue des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et des produits pharmaceutiques qui peuvent présenter des risques de présence d'impuretés de nitrosamine. Cela aidera Santé Canada à mieux comprendre l'étendue des produits qui pourraient être touchés et à planifier les mesures nécessaires pour les éventuels médicaments préoccupants et les éventuelles pénuries de médicaments.

Bien que tous les organismes de réglementation n'adoptent pas la même approche pour suivre les progrès de l'industrie, le processus de notification de l'achèvement des évaluations des risques que Santé Canada a employé est similaire à celui utilisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Question n° 3

Pourquoi Santé Canada a-t-il changé de direction et demande maintenant des résumés de toutes les évaluations des risques effectuées pour tous les produits à DIN, peu importe si des impuretés de nitrosamine ou des risques de contamination ont été trouvés ? Qu'est-ce qui a motivé ce changement?

Réponse de Santé Canada :

La demande récente de Santé Canada vise à obtenir un résumé de haut niveau (annexe 2) de toutes les évaluations des risques pour chaque détenteur d'autorisation de mise en marché (DAMM). Ce n'est pas une demande de résumés détaillés des évaluations des risques à ce stade. Conformément à la question 3 du « document de questions et réponses sur les nitrosamines » publié en décembre 2020, la documentation relative à l'évaluation des risques doit être conservée par le DAMM, sauf si des impuretés de nitrosamine sont détectées dans l'IPA, le produit pharmaceutique ou les deux, pendant la phase de test de confirmation. Cela aidera Santé Canada à mieux comprendre l'étendue des produits qui peuvent être affectés et à planifier les actions nécessaires pour les éventuels médicaments préoccupants et les pénuries potentielles de médicaments. Veuillez noter que Santé Canada peut demander à examiner les rapports d'évaluation des risques du DAMM pour tous les produits et demandera cette information directement au DAMM, si Santé Canada le juge nécessaire.

Question n° 4

Santé Canada prévoit-il prendre des mesures d'application de la loi en se fondant uniquement sur le travail d'évaluation des risques, avant que les tests de confirmation (qui doivent être terminés d'ici le 1^{er} octobre 2022) aient été effectués?

Réponse de Santé Canada :

Les DAMM doivent prendre toutes les mesures nécessaires pour effectuer les évaluations des risques (si elles ne sont pas déjà terminées) le plus tôt possible et soumettre les renseignements demandés dans les délais prescrits.

Si les délais ne sont pas respectés sans justification adéquate ou si aucun progrès n'est constaté, Santé Canada peut prendre des mesures de conformité et d'application de la loi au besoin, [conformément à la Politique de conformité et d'application de la loi relative aux produits de santé \(POL-0001\) du Ministère](#). Les mesures seront déterminées au cas par cas en tenant compte de plusieurs facteurs (p. ex. le risque posé, les problèmes de pénurie, la nécessité médicale du produit pharmaceutique, etc.).

Portée de l'information à fournir et son utilisation

Question n° 5

Quelles sont les attentes en matière d'évaluation des risques pour les produits dormants, approuvés et non commercialisés, et dont les ventes ont été cessées?

Réponse de Santé Canada :

Le DAMM a la responsabilité de prioriser les évaluations des risques en fonction de la connaissance de ses gammes de produits et du moment où ceux-ci seront mis sur le marché et y resteront. Seuls les produits ayant des DIN actifs, ce qui inclut les produits pharmaceutiques ayant des DIN dormants ainsi que les produits pharmaceutiques approuvés et non commercialisés, mais exclut les DIN annulés, sont concernés par la lettre de suivi du 14 avril 2021 sur les évaluations des risques liés aux nitrosamines, car ces produits peuvent être vendus au Canada et peuvent constituer une préoccupation pour les patients et les consommateurs si un risque est identifié. Les lots de produits pharmaceutiques dont les DIN sont dormants pourraient encore être distribués si les lots sont encore dans leur période d'expiration respective.

Question n° 6

Pourquoi les données sur les fabricants d'IPA et de produits pharmaceutiques sont-elles demandées? Elles ne devraient pas être nécessaires lorsqu'aucun risque de présence n'est identifié et pourraient représenter beaucoup de travail.

Réponse de Santé Canada :

Les données sur les sites de fabrication d'IPA et de produits pharmaceutiques visent à comprendre la portée des médicaments qui pourraient être touchés par les risques de présence d'impuretés de nitrosamine. On croit que cette information devrait être facilement disponible et accessible par les DAMM.

Question n° 7

Comment Santé Canada compte-t-il utiliser l'information recueillie pour savoir :

- **S'il y avait un risque de présence de nitrosamine**
- **Les fabricants d'IPA et de formes posologiques finies**
- **La confidentialité de l'information**

Réponse de Santé Canada :

Santé Canada utilisera l'information pour planifier des réponses appropriées à ce problème mondial (p. ex. examen proactif d'autres produits similaires, ciblage de la capacité opérationnelle au besoin) et pourrait partager l'information recueillie avec d'autres organismes de réglementation (p. ex. les membres du *Nitrosamine International Strategic Group*) selon nos ententes de confidentialité, au besoin. Les renseignements commerciaux confidentiels (RCC) peuvent être divulgués à des personnes admissibles dans des circonstances précises, comme l'indique le document d'orientation – Divulgarion de renseignements commerciaux confidentiels en vertu de l'alinéa 21.1(3)c) de la Loi sur les aliments et drogues (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/examen-et-approbation-medicaments-et-produit-sante/requete-renseignements-commerciaux-confidentiels/communication-renseignements-commerciaux-confidentiels/lignes-directrices.html>).

Directives pour remplir l'annexe 2

Question n° 8

La feuille de calcul demande les zones où un « risque de présence de nitrosamines » est identifié. Comment traiter les cas où une impureté de nitrosamine pourrait être présente, mais où il est prouvé ou peu probable qu'elle soit mutagène? La modification de la formulation en « risque lié à la présence de nitrosamines » serait probablement plus appropriée.

Réponse de Santé Canada :

On croit que les expressions « risque de présence de nitrosamines » et « risque lié à la présence de nitrosamines » couvrent largement la même intention. Pour le moment, toutes les impuretés de nitrosamines réelles et potentielles (c.-à-d. les composés contenant une sous-structure N-N=O) devraient être déclarées à l'annexe 2, y compris celles que le DAMM considère comme n'ayant pas de potentiel mutagène.

Question n° 9

Dans le modèle de l'annexe 2, des champs sont prévus pour que les DAMM indiquent si un « risque de présence » d'impuretés de nitrosamine a été identifié. Comme Santé Canada l'a noté dans de nombreux autres contextes, les évaluations des risques sont rarement, voire jamais, des exercices binaires, mais le risque est plutôt déterminé selon une échelle.

a) Comment un DAMM devrait-il déterminer s'il doit indiquer « oui » ou « non » dans le tableau?

- i. Dans divers documents et communications, Santé Canada fait référence à la présence « potentielle » de nitrosamines. Le terme « potentiel » signifie-t-il possible ou probable?
- ii. Les DAMM devraient-ils seulement évaluer les facteurs sous leur contrôle qui pourraient contribuer à la présence/formation de nitrosamines?
 - i) Par exemple, s'il n'y a aucune chance raisonnable que la contamination par les nitrosamines provienne de la fabrication de l'IPA, ou de la production, de la distribution ou de l'entreposage, une réponse « non » serait-elle appropriée, malgré un certain risque théorique de formation minimale de nitrosamines à divers points du cycle de vie du produit?
 - ii) Si aucun risque n'est identifié dans la fabrication de l'IPA ou dans la fabrication, la distribution ou l'entreposage, mais qu'une source spécifique de contamination environnementale possible hors du contrôle du DAMM ou un autre écart par rapport aux processus documentés pourrait entraîner la production ou la contamination de nitrosamines en quantité minimale, est-ce un « non » dans le tableau sommaire?

b) Un DAMM peut-il s'appuyer sur les apports acceptables identifiés par Santé Canada pour déterminer s'il y a un « risque de présence » d'une impureté de nitrosamine? Par exemple, si toute contamination raisonnablement possible n'entraîne que des niveaux de nitrosamine quotidiens inférieurs aux apports acceptables, est-ce qu'il y a un « risque de présence » dans le tableau sommaire?

Réponse de Santé Canada :

Les résultats de l'évaluation des risques (ER) doivent indiquer si un risque de présence de nitrosamine dans l'IPA ou le produit pharmaceutique a été identifié. Si un risque a été identifié, le DAMM doit indiquer que sa réponse est « oui ». Santé Canada est conscient que le degré de risque identifié pour la présence d'impuretés de nitrosamine peut varier d'un produit à l'autre. Un risque potentiel identifié peut également être qualifié de risque possible. L'achèvement de l'étape 2 (analyses de confirmation) fournit des données sur les niveaux de toute impureté de nitrosamine et le risque réel pour les patients.

On s'attend à ce que les DAMM effectuent une évaluation complète des risques qui comprend le risque de formation de nitrosamines par des facteurs qui sont à la fois sous le contrôle et hors du contrôle du DAMM, y compris la sollicitation d'informations auprès du fabricant de l'IPA, si nécessaire. Cette évaluation doit également tenir compte de tout risque possible de formation de nitrosamines au cours du cycle de vie du médicament, puisque tout produit mis sur le marché doit être exempt d'impuretés de nitrosamines au-delà de l'apport acceptable.

Si le DAMM a connaissance d'une éventuelle formation de nitrosamines à n'importe quel stade du cycle de vie du médicament, il doit répondre « oui ». Le DAMM peut alors expliquer à Santé Canada pourquoi il croit que le niveau de nitrosamines dans son produit n'entraîne pas de risque accru pour le consommateur. Santé Canada évaluera la justification et fera un suivi si nécessaire.

Le DAMM ne peut pas se fier à l'apport acceptable de Santé Canada pour déterminer s'il existe un risque lié à la présence d'une ou de plusieurs nitrosamines. Un risque identifié de présence de nitrosamines entraîne un « oui » indépendamment des niveaux présumés. Le niveau de nitrosamines détecté par les analyses de confirmation servira à informer Santé Canada des mesures éventuelles à prendre.

Question n° 10

Le tableur demande le « nom » de la nitrosamine. Comment faire pour les nitrosamines structuellement complexes? Nom UICPA?

Réponse de Santé Canada :

Le nom chimique doit être fourni selon les conventions reconnues de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) ou du Chemical Abstracts Service (CAS). Sinon, si l'attribution d'un nom chimique n'est pas possible, une représentation claire de la structure chimique pourrait être fournie.

Question n° 11

Comment ajouter des commentaires supplémentaires au formulaire pour indiquer, par exemple, que le risque est considéré comme négligeable ou que le produit est dormant depuis de nombreuses années et que nous avons fourni l'information au meilleur de nos connaissances?

Réponse de Santé Canada :

Tout commentaire sur le risque négligeable ou les produits dormants qui ajoute un contexte supplémentaire peut être fourni dans la dernière colonne.

Directives pour remplir l'annexe 3

Question n° 12

Santé Canada peut-il confirmer que le fait de fournir des renseignements de haut niveau sur les défis et les mesures prises répondrait à cette demande?

Réponse de Santé Canada :

Les DAMM sont priés de fournir une justification solide expliquant les détails des difficultés auxquelles ils sont confrontés pour mener à bien leurs évaluations des risques et les mesures qu'ils mettront ou ont mises en œuvre pour les résoudre. L'acceptabilité des réponses concernant les défis rencontrés et les actions réalisées sera évaluée à la réception. Santé Canada utilisera ces informations pour déterminer si des prolongations peuvent être accordées et si des suivis ou des mesures de conformité et d'application de la loi sont nécessaires.

Question n° 13

Les promoteurs peuvent-ils contacter hc.nitrosamines.sc@canada.ca s'ils ont besoin de demander un délai supplémentaire pour soumettre la documentation demandée?

Réponse de Santé Canada :

On s'attend à ce que les DAMM soumettent ce qui a été complété avant la date limite et expliquent quand la documentation additionnelle demandée devrait être fournie ainsi qu'une justification du retard et du nouvel échéancier. Étant donné l'importance des risques et les délais prolongés qui ont été accordés, les demandes de prolongation pour des raisons administratives ne seront pas considérées comme des raisons justifiées.

Activités prévues de vérification de la conformité et de mise en application

Question n° 14

Comment Santé Canada prévoit-il faire le suivi auprès des promoteurs après la communication de ces renseignements?

Réponse de Santé Canada :

Si un DAMM n'a pas terminé les évaluations des risques, Santé Canada évaluera la raison pour laquelle il n'a pas terminé et fera un suivi auprès du DAMM, au besoin. Nous ferons également un suivi auprès de tout DAMM qui ne fournit pas de réponses complètes à la lettre avant la date limite.

L'information obtenue à partir de ce rapport d'étape aidera Santé Canada à faire le suivi, au besoin, des IPA et des produits pharmaceutiques préoccupants qui ont été identifiés.

Question n° 15

Comment la POL-0001 sera-t-elle appliquée dans le cas où les DAMM ont besoin de plus de temps pour soumettre une réponse à cette demande, et pour les promoteurs qui continuent à travailler sur les évaluations des risques?

Réponse de Santé Canada :

Les DAMM doivent prendre toutes les mesures nécessaires pour terminer les évaluations des risques le plus tôt possible et soumettre les renseignements demandés dans les délais prescrits.

Si les délais ne sont pas respectés sans justification adéquate, ou si aucun progrès n'est constaté, Santé Canada peut prendre des mesures de conformité et d'application de la loi au besoin, conformément à la [Politique de conformité et d'application de la loi relative aux produits de santé \(POL-0001\) du Ministère](#). Les mesures seront déterminées au cas par cas en tenant compte de multiples facteurs (p. ex. le risque posé, les problèmes de pénurie, la nécessité médicale du produit pharmaceutique, etc.).