



# Ligne directrice à l'intention de l'industrie Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD: Produits biologiques ou issus de la biotechnologie

Date d'adoption	2004-05-25
Date d'entrée en vigueur	2004-05-25
Date changements de nature administrative	2018-07-09
Date de révision	2018-07-09



Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:  
Guidance for Industry Preparation of the Quality Information for Drug Submissions in the CTD Format:  
Biotechnological/ Biological (Biotech) Products

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 : [hc.publications-publications.sc@canada.ca](mailto:hc.publications-publications.sc@canada.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : août 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-242/2018F-PDF  
ISBN : 978-0-660-27336-5  
Pub. : 180209

## Registre des modifications du document

Date	Modification	Emplacement	Nature et motif de la modification
2018-05-04	Changements organisationnels au sein de la Direction des produits biologiques et thérapies génétiques	Tout le document	Changement de nature administrative
2018-05-04	Changement de logiciel de WordPerfect à Microsoft Word	Tout le document	Changement de nature administrative
2018-05-04	Suppression de références à des sites Web de la DPT et de la DPBTG	Tout le document	Changement de nature administrative
2018-05-04	Références aux lignes directrices de l'International Council on Harmonisation (ICH) sont mises à jour	Tout le document	Changement de nature administrative
2018-05-04	Références aux lignes directrices et aux modèles de Santé Canada sont mises à jour	Tout le document	Changement de nature administrative
2018-05-04	Pour les Préavis de modification (PM) liés aux données sur la qualité, un SGQ devrait être complété et fourni, le cas échéant.	2.2.3 Présentation du SGQ	Ce changement de contenu a été fait sur la base de la pratique actuelle
2018-05-04	<del>(Durant le processus d'évaluation, les registres de lots de fabrication peuvent être demandés si jugé nécessaire)</del>	3.2.R.1.1 Registre de lots de fabrication (nom, forme posologique, fabricant)	Texte supprimé sur la base de la pratique actuelle
2018-05-04	... le demandeur pourrait être invité à soumettre les protocoles d'essai et les échantillons et / ou les matériels attestant l'uniformité du produit médicamenteux...	2.4 Autres renseignements	« Doit » être remplacé par « pourrait »

2018-07-09	(Voir aussi la ligne directrice de Santé Canada à l'intention de l'industrie intitulée Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD: produits radiopharmaceutiques.)	2.3.2 Préparation des données d'appui sur la qualité	La ligne directrice de Santé Canada à l'intention de l'industrie intitulée Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD: produits radiopharmaceutiques n'est plus disponible. La référence est supprimée.
2018-07-19	Le symbole de crochet a été remplacé par un symbole d'astérisque	Tout le document	Changement éditorial recommandé par la Direction générale des communications et des affaires publiques
2018-07-19	Le symbole de chevron a été remplacé par un symbole de dague	Tout le document	Changement éditorial recommandé par la Direction générale des communications et des affaires publiques

## Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que 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 le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

## Table des matières

Avant-propos .....	5
1. Introduction .....	7
1.1 Objet.....	7
1.2 Portée.....	7
2. Localisation, format et contenu des données sur la qualité.....	7
2.1 Module 1.4.1: Document certifié d'information sur le produit (DCIP) .....	8
2.1.1 Objet du DCIP.....	8
2.1.2 Choix d'un modèle de DCIP.....	8
2.1.3 Préparation du DCIP (drogues visées à l'Annexe D) .....	9
2.1.4 Présentation du DCIP .....	9
2.1.5 Guide de préparation du DCIP (drogues visées à l'Annexe D) .....	10
2.2 Module 2.3: Sommaire global de la qualité (SGQ).....	15
2.2.1 Objet du SGQ .....	15
2.2.2 Préparation du SGQ .....	16
2.2.3 Présentation du SGQ.....	17
2.2.4 Directives sur le SGQ (Biotech) .....	19
2.3 Module 3: Qualité .....	29
2.3.1 Contenu et portée des données d'appui sur la qualité.....	29
2.3.2 Préparation des données d'appui sur la qualité .....	30
2.3.3 Présentation matérielle des données d'appui sur la qualité .....	34
2.3.4 Production des données d'appui sur la qualité .....	34
2.3.5 Instructions sur les données d'appui sur la qualité (Biotech).....	36
2.4 Autres renseignements.....	77
3 Documents de référence .....	78
3.1 Lignes directrices de l'ICH sur la qualité ou multidisciplinaires .....	78
3.2 Lignes directrices et modèles de Santé Canada .....	79
3.2.1 Lignes directrices générales .....	79
3.2.2 Lignes directrices générales sur la qualité .....	79
3.2.3 Lignes directrices sur la qualité spécifiques aux produits biologiques .....	80
3.2.4 Modèles spécifiques à la qualité des produits biologiques .....	80

# 1. Introduction

## 1.1 Objet

Le présent document vise à fournir des instructions additionnelles aux membres de l'industrie sur la préparation des données sur la qualité pour les fins des présentations de drogues, présentées sous le format Common Technical Document (CTD) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Ce document complète la directive tripartite harmonisée de l'ICH "The Common Technical Document Module 2.3: Quality Overall Summary (QOS) and Module 3: Quality", le document de l'ICH "Common Technical Document- Quality Questions and Answers/ Location Issues", ainsi que les lignes directrices de Santé Canada à l'intention de l'industrie sur la préparation de différents types de présentations de drogues dans le format CTD. En outre, ce document renvoie à d'autres lignes directrices canadiennes sur la qualité pouvant être utiles dans la préparation des données techniques ou scientifiques requises pour certaines sections de la présentation.

Pour plus de renseignements sur la préparation d'une présentation de drogue, les requérants doivent consulter le Bureau des affaires réglementaires (BAR) ainsi que la division appropriée du Centre d'évaluation des produits biologiques (CEPB) ou du Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques (CEPRB) de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Les requérants sont également invités à consulter [Canada.ca](http://Canada.ca) pour y prendre connaissance des informations les plus récentes (par avis).

## 1.2 Portée

À l'heure actuelle, la présente ligne directrice porte sur les protéines et les polypeptides biologiques ou issus de la biotechnologie et leurs dérivés, ainsi que les produits dont ils sont un des éléments (p. ex. conjugués), qui sont produits par des systèmes d'expression d'ADN recombinant ou non recombinant par culture cellulaire ou qui ont été isolés à partir de tissus et de liquides organiques et qui peuvent être hautement purifiés et caractérisés à l'aide de la gamme appropriée de méthodes analytiques. Par exemple, seraient incluses les drogues visées à l'Annexe D (de la Loi sur les aliments et drogues du Canada et de son Règlement) obtenues par des techniques faisant appel à l'ADN recombinant (y compris des produits sanguins recombinants), les drogues de poids moléculaire élevé autres que les antibiotiques préparés à partir de micro-organismes, les anticorps monoclonaux et leurs conjugués et dérivés. Tout au long de ce document, à des fins de simplification, ce groupe de produits sera désigné par le terme « Biotech ».

# 2. Localisation, format et contenu des données sur la qualité

Le requérant doit suivre les lignes directrices de l'ICH et du Canada auxquelles il est fait référence pour préparer et soumettre les données sur la qualité pour le Module 1.4.1 (à l'exclusion des Demandes d'essai clinique (DEC) et des Demandes d'essai clinique-

Modification (DEC-M)), le Module 2.3 et le Module 3 pour une présentation de drogue dans le format CTD et pour présenter toutes les autres données liées à la qualité requises durant le processus d'examen.

## 2.1 Module 1.4.1: Document certifié d'information sur le produit (DCIP)

### 2.1.1 Objet du DCIP

Le DCIP est un résumé condensé de données sur la qualité à jour et spécifiques attestées par le fabricant ou son promoteur, qui sert de récapitulatif des données critiques sur la qualité que conservent dans leurs dossiers pour référence à la DPBTG.

### 2.1.2 Choix d'un modèle de DCIP

Le **modèle DCIP (drogues visées à l'Annexe D)** (ou ses parties appropriées) doit être utilisé dans le cas d'une présentation de drogue dans le format CTD pour tout produit biologique (décrit dans l'Annexe D de la Loi sur les aliments et drogues du Canada et de son Règlement) ou pour toute association de drogues pour usage humain possédant un constituant biologique. Par exemple, le modèle DCIP (drogues visées à l'Annexe D) doit être utilisé pour un produit Biotech, une thérapie génétique, un produit sanguin dérivé du plasma, un produit thérapeutique naturel, ou encore pour un vaccin traditionnel ou associé.

Le **modèle DCIP (drogues visées à l'Annexe C)** (ou ses parties appropriées) doit être utilisé dans le cas d'une présentation de drogue dans le format CTD pour tout produit radiopharmaceutique (décrit à l'Annexe C de la Loi sur les aliments et drogues du Canada et de son Règlement) ou pour toute autre drogue en association pour usage humain possédant un constituant radiopharmaceutique.

Le **modèle DCIP-EC (Entités chimiques)** (ou ses parties appropriées) doit être utilisé pour tout produit d'origine synthétique ou semi-synthétique (à l'exclusion des drogues visées à l'Annexe D et à l'Annexe C) ou pour toute drogue en association pour usage humain possédant un constituant synthétique ou semi-synthétique.

Dans le cas d'un anticorps monoclonal radiomarqué, d'une immunotoxine non biologique (p. ex. une toxine d'origine chimique conjuguée à un anticorps monoclonal) ou d'une immunotoxine biologique qui n'est pas utilisée comme vaccin (p. ex. une toxine de la diphtérie conjuguée à un anticorps monoclonal), on doit utiliser plus d'un modèle de DCIP. Dans chaque cas, on utilisera selon les circonstances l'intégralité ou les parties appropriées du DCIP (drogues visées à l'Annexe D), du DCIP (drogues visées à l'Annexe C) ou du DCIP-EC.

Les modèles de DCIP (toutes les versions) et les instructions connexes sont disponibles.



### 2.1.3 Préparation du DCIP (drogues visées à l'Annexe D)

Pour faciliter la préparation du DCIP (drogues visées à l'Annexe D), le requérant est encouragé à suivre notamment les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) (présentées à la section 2.3.5) relativement à la préparation des données résumées ou des tableaux récapitulatifs, que l'on repère facilement par la mention “[recopier l'information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous une section donnée.]”

De plus, on conseille au requérant de suivre par la suite les Directives sur le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) (présentées à la section 2.1.5) où il trouvera la marche à suivre pour la préparation du document [voir texte entre crochets]. Ces directives dressent la liste des données du Module 3 qui, une fois qu'il a été rempli, peuvent être facilement “copiées et collées” dans la section correspondante du modèle de DCIP (drogues visées à l'Annexe D). Pour préparer ce document, on doit inscrire les données les plus récentes, y compris toute information mise à jour ou révisée durant le processus d'examen. Le requérant doit également produire l'information décrite dans la section Introduction du DCIP (drogues visées à l'Annexe D).

### 2.1.4 Présentation du DCIP

**Pour une Présentation de drogue nouvelle (PDN), une demande de numéro d'identification numérique de drogue pour un produit biologique (DINB) ou une modification à une DINB,** à la demande du BAR, du CEPB ou du CEPRB vers la fin du processus d'examen, le requérant doit produire une copie imprimée d'un DCIP à jour dûment rempli, et soumettre une copie électronique dans le format Microsoft (MS) Word.

**Pour des Suppléments à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN), des Préavis de modification (PM), les déclarations annuelles (changements de niveau III), et des relevés des modifications (changements de niveau IV),** on doit produire un DCIP dûment rempli au moment du dépôt de la présentation, sous forme imprimée, sous le Module 1.4.1. et soumettre une copie électronique du DCIP mis à jour tant “annotée” que “sans annotation” dans le format MS Word, sous le Module 1.6. Dans le cadre du cycle de vie de l'examen des présentations de drogues, le DCIP peut subséquentement nécessiter une mise à jour qui tienne compte des changements apportés à l'information.

**Dans le cas du dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC) ou d'une Modification à une demande d'essai clinique (DEC-M),** il n'est pas nécessaire de remplir un DCIP.

## Références:

### Lignes directrices de Santé Canada:

- Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)

### Modèles de Santé Canada:

- Document certifié d'information sur les produits - biologiques (DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D))
- Document certifié d'information sur les produits - radiopharmaceutiques (DCIP-R (drogues visées à l'Annexe C))
- Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC)

#### 2.1.5 Guide de préparation du DCIP (drogues visées à l'Annexe D)

Début de la "Directive sur le Module 1.4.1 du DCIP (drogues visées à l'Annexe D)"

## INTRODUCTION

N<sup>o</sup> dossier de présentation:

Date d'homologation et n<sup>o</sup> de contrôle de la PDN:

Date de révision et n<sup>o</sup> de contrôle du DCIP:

Dénomination spéciale:

Dénomination commune ou nom usuel de la substance médicamenteuse:

Nom de la société:

Nom du distributeur canadien:

Classification thérapeutique ou pharmacologique:

Forme(s) posologique(s):

Concentration(s):

Voie(s) d'administration:

Dose maximale journalière:

Nouvelle substance active (NSA)?

S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (NOM, FABRICANT)

Fabrication (nom, fabricant)

*Fabricant(s) (nom, fabricant)*

Renseignements sur le(s) fabricant(s): [Insérer le Module 3.2.S.2.1 dûment rempli.]

*Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, fabricant)*

Schéma de principe du procédé de fabrication et des mécanismes de contrôle: [Insérer le(s) schéma(s) de principe du Module 3.2.S.2.2.]

*Contrôle des matériels (nom, fabricant)*

Description des matériels sources et des matériels de départ ainsi que des matières premières d'origine biologique utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse: [Insérer le tableau récapitulatif des matières premières biologiques utilisées figurant au Module 3.2.S.2.3.]

Sommaire des réactifs préparés: [Insérer le tableau récapitulatif des réactifs préparés figurant au Module 3.2.S.2.3.]

## **Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires (nom, fabricant)**

Sommaire des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation: [Insérer un sommaire des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation figurant au Module 3.2.S.2.4 sous *Étapes critiques*.]

Mentionner les intermédiaires critiques du procédé, leur qualité et leur contrôle: [Insérer un sommaire de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des intermédiaires isolés durant le procédé figurant au Module 3.2.S.2.4, sous *Intermédiaires*.]

## **Caractérisation (nom, fabricant)**

### ***Détermination de la structure et des autres caractéristiques (nom, fabricant)***

Description du produit désiré et des substances apparentées et sommaire des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation (p. ex., structures primaire et secondaire et activité biologique): [Insérer une description résumée de l'information figurant au Module 3.2.S.3.1.]

### ***Impuretés (nom, fabricant)***

Tableau récapitulatif des données sur les impuretés: [Insérer le tableau récapitulatif des taux d'impuretés réelles mesurés figurant au Module 3.2.S.3.2.]

## **Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)**

### ***Spécification (nom, fabricant)***

Spécifications de la substance médicamenteuse: [Insérer les spécifications de la substance médicamenteuse figurant au Module 3.2.S.4.1.]

Étalon de référence de la substance médicamenteuse déclaré par l'entreprise responsable des essais systématiques: [Insérer l'étalon de référence de la substance médicamenteuse déclaré figurant au Module 3.2.S.4.1.]

Stabilité (nom, fabricant)

*Sommaire et conclusions sur la stabilité (nom, fabricant)*

Conditions d'entreposage, date de nouvel essai ou durée de conservation, s'il y a lieu: [Insérer les conditions d'entreposage proposées, la date de nouvel essai ou de péremption, s'il y a lieu, figurant au Module 3.2.S.7.1.]

## **P      PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, FORME POSOLOGIQUE)**

Fabrication (nom, forme posologique)

*Fabricant(s) (nom, forme posologique)*

Renseignements sur le(s) fabricant(s): [Insérer le Module 3.2.P.3.1 dûment rempli.]

*Formule des lots (nom, forme posologique)*

Renseignements sur la formule des lots: [Insérer le tableau récapitulatif de la formule des lots figurant au Module 3.2.P.3.2.]

*Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, forme posologique)*

Schéma du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication: [Insérer le schéma de principe du procédé figurant au Module 3.2.P.3.3.]

*Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires (nom, forme posologique)*

Sommaire des étapes critiques de la fabrication, des contrôles effectués en cours de fabrication et des critères d'acceptation: [Insérer un sommaire des étapes critiques de la fabrication, des contrôles effectués durant la fabrication et des critères d'acceptation figurant au Module 3.2.P.3.4 sous *Étapes critiques.*]

Indiquer les intermédiaires critiques du procédé, leur qualité et leur contrôle: [Insérer les données sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé, figurant au Module 3.2.P.3.4 sous *Intermédiaires*.]

#### **Contrôle des excipients (nom, forme posologique)**

##### ***Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme posologique)***

Sommaire des excipients d'origine humaine ou animale utilisés: [Insérer le tableau récapitulatif des excipients d'origine humaine ou animale utilisés, figurant au Module 3.2.P.4.5.]

#### **Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme posologique)**

##### ***Spécifications (nom, forme posologique)***

Spécification(s) du produit médicamenteux: [Insérer la(les) spécification(s) du produit médicamenteux figurant au Module 3.2.P.5.1.]

Étalon de référence du produit médicamenteux déclaré par l'entreprise responsable des essais systématiques avant la mise en circulation et des essais de stabilité post-commercialisation: [Insérer l'étalon de référence pour la mise en circulation du produit médicamenteux figurant au Module 3.2.P.5.1.]

#### **Dispositif de fermeture des contenants (nom, forme posologique)**

Brève description du dispositif de fermeture des contenants du produit médicamenteux: [Insérer une brève description du dispositif de fermeture des contenants du produit médicamenteux figurant au Module 3.2.P.7.]

#### **Stabilité (nom, forme posologique)**

##### ***Sommaire et conclusion sur la stabilité (nom, forme posologique)***

Conditions d'entreposage suggérées sur l'étiquette et date de nouvel essai ou de péremption, y compris conditions d'entreposage après reconstitution et durant l'utilisation (s'il y a lieu):

[Insérer les conditions d'entreposage proposées sur l'étiquette et la date de nouvel essai ou de péremption, y compris les conditions d'entreposage après reconstitution et durant l'utilisation (s'il y a lieu) figurant au Module 3.2.P.8.1.]

***Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme posologique)***

Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité: [Insérer le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité figurant au Module 3.2.P.8.2.]

## **A ANNEXES**

### **Installations et équipement (nom, fabricant)**

Renseignements sur tous les produits en développement ou homologués fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones que le produit du requérant: [Insérer les renseignements sur tous les produits homologués ou en développement fabriqués ou manipulés dans la même zone que le produit du requérant figurant au Module 3.2.A.1.]

### **Évaluation de l'absence d'agents fortuits (nom, forme posologique, fabricant)**

Tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale: [Insérer le tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale figurant au Module 3.2.A.2 sous *Études de la clairance virale.*]

Calcul du nombre estimé de particules/dose, s'il y a lieu: [Insérer le calcul du nombre estimé de particules/dose s'il y a lieu figurant au Module 3.2.A.2 sous *Études de la clairance virale.*]

**Fin de la "Directive sur le Module 1.4.1 du DCIP (drogues visées à l'Annexe D)"**

## **2.2 Module 2.3: Sommaire global de la qualité (SGQ)**

### **2.2.1 Objet du SGQ**

Le Sommaire global de la qualité (SGQ) vise à fournir aux évaluateurs une vue d'ensemble des données sur la qualité utilisées pour soutenir l'homologation de la présentation de la drogue.

Durant le processus d'examen, il est prévu que le SGQ devienne partie intégrante du rapport d'examen de l'évaluateur.

Les copies électroniques du SGQ ont pour objet d'aider à accélérer les processus d'évaluation préliminaire et d'examen des présentations de drogue et d'assurer la constance de la qualité et du format des rapports d'examen des présentations. MS Word étant le logiciel de travail actuel à Santé Canada, les documents importants tels que le SGQ doivent être soumis en format MS Word, afin de faciliter la tâche des évaluateurs.

### 2.2.2 Préparation du SGQ

La ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH "The Common Technical Document Module 2: Quality Overall Summary, the Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues" et le document consolidé de Santé Canada Directives sur le SGQ (présenté à la section 2.2.4) doivent être consultés pour la préparation du sommaire des données sur la qualité exigé dans le Module 2.3. On notera qu'il existe plusieurs lignes directrices différentes de Santé Canada au sujet du SGQ, selon le type de produit. Ces lignes directrices sont toutes disponibles sur les sites Web de la DPT/ DPBTG. Compte tenu de la portée du présent document, les directives sur le SGQ présentées à la section 2.2.4 sont spécifiques aux produits issus de la biotechnologie et, par conséquent, doivent être considérées comme distinctes à ce titre (c.-à-d. SGQ (Biotech)).

Dans certains cas particuliers, tels les produits en association, il peut être nécessaire de renvoyer à plus d'un document d'orientation propre à un produit pour la préparation du SGQ ou d'une partie de celui-ci (selon le cas). Par exemple, dans le cas d'un anticorps monoclonal radiomarqué, les Modules 2.3.S et 2.3.A suivant les directives sur le SGQ (Biotech) et les Modules 2.3.S, 2.3.P et 2.3.A suivant les directives sur le SGQ (produits radiopharmaceutiques) doivent être préparés et présentés dans le Module 2.3.

À l'intérieur des Directives sur le SGQ (Biotech), la directive de l'ICH sur la préparation du SGQ a été reproduite, simplifiée (les instructions sur les nouvelles entités chimiques ont été exclues) et intégrée au document de Santé Canada, en ajoutant certains éclaircissements ainsi que certains renseignements d'ordre régional pour le Canada.

**NOTA:** Le modèle vierge de Santé Canada du SGQ (Biotech) n'est pas disponible. Le requérant doit plutôt utiliser les titres exacts et le format spécifié dans les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) de Santé Canada présentées sous 2.3.5. Le SGQ (Biotech), une fois élaboré, peut être converti et soumis par voie électronique en format MS Word ou sous forme de fichier pdf modifiable. Le requérant devra vérifier le contenu et le format de tout document soumis à une conversion de logiciel.



Pour faciliter la préparation du SGQ, il est conseillé au requérant de suivre notamment les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) de Santé Canada (présentées à la section 2.3.5) en ce qui concerne la préparation du sommaire des données ou des tableaux récapitulatifs, que l'on repère facilement par la mention "[copier l'information dans SGQ (Biotech) sous une certaine section.]"

Si la présentation de drogue décrit, par exemple, plusieurs substances médicamenteuses, fabricants, formes posologiques, préparations, types de conditionnement ou concentration, le requérant doit résumer ces données dans le SGQ en utilisant un format similaire à celui du Module 3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES. Pour plus de détails, se reporter à la section 2.3.2 du présent document. De plus, on conseille au requérant de suivre par la suite le texte entre [crochets] des Directives sur le SGQ (Biotech) (présentées sous 2.2.4), qui répertorie les renseignements du Module 3 qui peuvent être facilement "copiés et collés" dans la section correspondante du SGQ (Biotech) une fois remplie.

Pour les définitions d'un document à l'intérieur du SGQ, prière de se référer au document "Common Technical Document - Quality Questions and Answers/ Location Issues". Le Module 2.3.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX du SGQ (Biotech) n'étant pas requis pour le Canada, aucune définition de document additionnel n'est fournie.

Au lieu de dupliquer l'information dans la présentation, s'il faut faire un renvoi dans le SGQ (Biotech) à des données d'appui ou connexes contenues dans un autre module ou une sous-section autre que le Module 3, le renvoi doit être suffisamment détaillé pour permettre de localiser facilement l'information appropriée à l'intérieur de la présentation. Le requérant doit se référer aux ébauches de lignes directrices de Santé Canada à l'intention de l'industrie sur la préparation de différents types de présentations de drogue dans le format CTD et à la ligne directrice de l'ICH "Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Annex" pour obtenir des renseignements généraux sur les renvois.

### 2.2.3 Présentation du SGQ

**Pour les présentations de drogue nouvelle (PDN)**, le requérant est invité à présenter un SGQ dûment rempli (version appropriée) dans son intégralité.

**Pour les suppléments à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN)** comportant des modifications aux données sur la qualité, le requérant est invité à présenter une version mise à jour du SGQ (version appropriée), contenant uniquement la(les) section(s) ayant été révisée(s) ou mise(s) à jour en ce qui concerne le(s) modification(s) tout en conservant tant la numérotation de la sous-section CTD assignée que le format de la présentation de drogue.

**Pour les Préavis de modification (PM)** liés aux données sur la qualité, un SGQ devrait être complété et fourni, le cas échéant.

**Pour une demande de numéro d'identification de drogue pour un produit biologique (DINB)**, le requérant est invité à présenter un SGQ dûment rempli (version appropriée) uniquement pour les sous-sections ou les parties exigées pour une DINB selon le produit, et selon le cas.

**Pour le dépôt initial d'une demande d'essai clinique (DEC)**, le requérant doit présenter un SGQ dûment rempli (version appropriée) contenant au minimum les sous-sections ou les parties pour lesquelles un astérisque (\*) est placée devant une instruction ou un titre. On notera que ces instructions n'ont pas été élaborées spécifiquement pour les DEC et ne s'appliquent pas nécessairement dans la même mesure. Il est logique que, selon le stade de mise au point du médicament, les renseignements disponibles pour une DEC puissent être limités, auquel cas le promoteur doit produire toutes les données disponibles à ce moment-là.

Dans le cas de dépôts de DEC subséquentes pour la même drogue (p. ex. études de Phase 2 ou 3), où une grande partie des données sur la qualité est peut-être similaire, le promoteur est invité à s'appuyer sur le SGQ rempli précédemment (p. ex. études de Phase 1 ou 2) en apportant toute révision nécessaire ou en ajoutant les renseignements pertinents pour mettre à jour la présentation et en identifiant clairement les modifications par un texte en couleur ou d'une police de caractère différente. Durant toutes les phases d'étude clinique menant à la PDN, il convient de tenir à jour une chronologie récapitulative des changements apportés au procédé de fabrication durant la mise au point du médicament. Les promoteurs peuvent remplir et produire d'autres sous-sections du SGQ qui ne sont pas marquées d'un astérisque (\*), à mesure que l'information devient disponible durant la mise au point du médicament (p. ex. DEC de Phase 2 et 3), ou à titre de préliminaire à la PDN.

Si une section particulière contient une quantité significative de données, le requérant doit les intégrer au Module 3 et y faire un renvoi.

**Dans le cas d'une modification à une demande d'essai clinique (DEC-M)**, concernant les changements apportés aux données sur la qualité, le requérant est invité à produire une version mise à jour du sommaire des données sur la qualité contenant uniquement la(les) section(s) qui ont été révisées ou mises à jour par suite des changements, en conservant la numérotation des sous-sections appropriées et le format CTD.

Pour tout renseignement additionnel sur les données techniques requises pour sa présentation de drogue en particulier, le requérant doit s'adresser au BAR, au CEPB ou au CEPRB.

La copie imprimée du SGQ dûment rempli (version appropriée) doit être jointe au Module 2.3, y compris pour une DEC ou une DEC-M (où le Module 2.2 n'est pas exigés et, par conséquent, ne sont pas remplis). Le requérant doit clairement identifier et séparer le sommaire sur la qualité des autres sommaires produits dans le Module 2, le cas échéant, à l'aide d'onglets de sections étiquetés (p. ex. "2.3 SGQ"). Pour tout renseignement additionnel sur la pagination et l'organisation des sections ainsi que leur numérotation dans les différents documents et le format de la table des matières, le requérant doit se référer aux lignes directrices à l'intention de l'industrie pour la préparation des différents types de présentations de drogues dans le format CTD et à la directive de l'ICH "Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use- Annex."

En vertu du Module 1.6 d'une PDN, d'un S/PDN ou d'un DINB ou du Module 1.3 d'une DEC ou d'une DEC-M pour le Canada, le requérant doit soumettre une copie électronique du SGQ dûment rempli (version appropriée), dans le en format MS Word. Pour des renseignements généraux sur les documents d'examen électronique, le requérant doit se référer aux lignes directrices à l'intention de l'industrie pour la préparation de différents types de présentations de drogues dans le format CTD de Santé Canada.

#### **Références:**

##### **Lignes directrices de l'ICH:**

- Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- The Common Technical Document-Module 2.3: Quality Overall Summary (QOS)
- The Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues

##### **Lignes directrices de Santé Canada:**

- Lignes directrices concernant les demandes d'essai clinique
- Ligne directrice : Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)

#### **2.2.4 Directives sur le SGQ (Biotech)**

Le sommaire global de la qualité (SGQ) est un résumé qui respecte la portée et la présentation des données du Module 3. Le SGQ ne doit pas comprendre l'information, les données ou les justifications qui n'ont pas déjà été incluses dans le Module 3 ou dans d'autres sections du CTD.

(\*) Le SGQ doit contenir une quantité suffisante de renseignements provenant de chaque section pour donner à l'évaluateur de la qualité un aperçu du Module 3. Le SGQ doit également mettre en évidence les paramètres clés critiques du produit et fournir, par exemple, une justification dans les cas où les instructions n'ont pas été suivies. Le SGQ doit comprendre une analyse des questions clés intégrant l'information des différentes sections du module des

données sur la qualité (p. ex qualification des impuretés par le biais d'études toxicologiques, abordées dans le module CTD-S), y compris le renvoi aux numéros de volume et de page dans d'autres volumes, s'il y a lieu.

(\*) Normalement, ce SGQ ne doit pas comporter plus de 40 pages de texte, à l'exclusion des tableaux et des figures. Pour les produits issus de la biotechnologie et les produits fabriqués par des procédés plus complexes, le document peut être plus long mais ne doit normalement pas excéder 80 pages de texte (à l'exclusion des tableaux et des figures).

Le texte *en italique* ci-dessous indique où les tableaux, les figures et d'autres éléments peuvent être importés directement du Module 3. En suivant les *Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech)* (présentées à la section 2.3.5), si le Module 3 a été correctement rempli, on peut pratiquement importer directement toute l'information suggérée pour le SGQ, qu'elle soit en italique ou non, du Module 3, sauf pour l'information figurant dans la partie Introduction.

<b>Début de la "Directive sur le Module 2.3 du Sommaire global de la qualité (SGQ) (Biotech)"</b>
---

## INTRODUCTION

L'introduction doit inclure les renseignements suivants: (\*) dénomination spéciale, (\*) nom usuel de la substance médicamenteuse, (\*) nom de l'entreprise, (\*) forme(s) posologique(s), (\*) concentration(s), (\*) voie d'administration et indication(s) proposée(s).

### 2.3.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (NOM, FABRICANT)

#### 2.3.S.1 Renseignements généraux (nom, fabricant)

(\*) Inclure également l'information de 3.2.S.1. [Insérer l'information figurant au Module 3.2.S.1 dûment rempli comme suit: nomenclature de la substance médicamenteuse sous 3.2.S.1.1; information sur la structure de la substance médicamenteuse sous 3.2.S.1.2; liste des propriétés physico-chimiques et autres caractéristiques pertinentes de la substance médicamenteuse sous 3.2.S.1.3.]

#### 2.3.S.2 Fabrication (nom, fabricant)

Les renseignements suivants de 3.2.S.2 doivent être inclus:

- (\*) Information sur le(s) fabricant(s); [Insérer le Module 3.2.S.2.1 dûment rempli].
- (\*) Brève description du procédé de fabrication (y compris, notamment, référence aux matériels de départ, aux étapes critiques et au retraitement) et des mesures de contrôle prévues pour la production systématique et uniforme de matériels de qualité appropriée. [Insérer l'information figurant au Module 3.2.S.2.2 dûment rempli comme suit: explication du système de numérotation des lots, renseignements sur tout regroupage de produits recueillis ou d'intermédiaires, renseignements sur la taille ou l'échelle des lots, sous **Définition des lots et des échelles**; description du procédé de fabrication, des contrôles, des procédures de retraitement et de tout transfert de matériels, sous **Culture et récolte des cellules, Réactions de purification et de modification, Remplissage, entreposage et transport (expédition)**, dans cet ordre; information sur le dispositif de fermeture des contenants, les conditions d'entreposage et d'expédition de la substance médicamenteuse, sous **Remplissage, entreposage et transport (expédition)**.]
- (\*) *Schéma du procédé, tel que présenté sous 3.2.S.2.2*; [Insérer soit le schéma du procédé global, soit celui présenté sous **Culture et récolte des cellules et Réactions de purification et de modification**, dans cet ordre, dans le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]
- (\*) Description des matériels source et des matériels de départ de même que des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse, tel que décrit sous 3.2.S.2.3; [Insérer l'information figurant au Module 3.2.S.2.3 dûment rempli comme suit: sommaire (p. ex. tableau récapitulatif) des matières premières biologiques utilisées, figurant sous **Contrôle des matériels source et de départ et des matières premières d'origine biologique**; information sur la source du substrat cellulaire du vecteur d'expression, figurant sous **Source, historique et production du substrat cellulaire**; renseignements sur le système de banques de cellules, les activités de contrôle de la qualité et la stabilité des lignées cellulaires indiqués sous **Système de banques de cellules, caractérisation et essai**.]
- Analyse de la sélection et de la justification des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation. [Insérer l'information figurant au Module 3.2.S.2.4 dûment rempli comme suit: sommaire des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation; analyse des contrôles en cours de fabrication retenus pour chaque étape critique de fabrication et justification des critères d'acceptation proposés.]

- (\*) Souligner les intermédiaires critiques du procédé, tel que décrit sous 3.2.S.2.4; [Insérer un sommaire de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des intermédiaires isolés durant le procédé, figurant au Module 3.2.S.2.4 dûment rempli.]
- (\*) Description de la validation et de l'évaluation du procédé, tel que décrit sous 3.2.S.2.5; [Insérer un sommaire des études de validation et d'évaluation du procédé indiquées dans le Module 3.2.S.2.5 dûment rempli.]
- (\*) Bref sommaire des principaux changements apportés à la fabrication tout au long de la mise au point et conclusions de l'évaluation utilisée quant à l'uniformité du produit, tel que décrit sous 3.2.S.2.6. Le SGQ doit également renvoyer aux études non cliniques et cliniques dans lesquelles ont été utilisés les lots visés par ces modifications à la fabrication, tel que prévu dans les modules CTD-S et CTD-E du dossier, s'il y a lieu. [Insérer l'information figurant au Module 3.2.S.2.6 dûment rempli comme suit: bref sommaire des principaux changements apportés à la fabrication durant la mise au point et conclusions de l'évaluation utilisée quant à l'uniformité du produit; renvoi aux études non cliniques et cliniques mentionnées dans d'autres modules de la présentation, dans lesquelles des lots de la substance médicamenteuse visés par un important changement du procédé de fabrication ont été utilisés.]

### 2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

(\*) Description du produit désiré et des substances liées au produit et sommaire des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation (p. ex. structure primaire et supérieure et activité biologique), tel que décrit sous 3.2.S.3.1. [Insérer une description résumée de cette information figurant dans le Module 3.2.S.3.1 dûment rempli.]

(\*) Le SGQ doit résumer les données sur les impuretés éventuelles et réelles produites par la synthèse, la fabrication et la dégradation, ainsi que les fondements de l'établissement des critères d'acceptation pour les impuretés individuelles et totales.

Le SGQ doit également résumer les concentrations d'impuretés dans les lots de la substance médicamenteuse utilisés dans les études non cliniques, dans les essais cliniques, et dans les lots caractéristiques fabriqués par le procédé commercial proposé.

(\*) Dans le cas d'une DEC/ DEC-M, le SGQ doit également résumer les taux d'impuretés dans les lots de la substance médicamenteuse produits à ce jour et utilisés dans les études non cliniques et dans les essais cliniques, le cas échéant. Ces résultats, ainsi que les limites proposées, doivent faire l'objet d'une analyse.

(\*) Inclure un tableau récapitulatif des données figurant sous 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique s'il y a lieu. [Insérer le tableau récapitulatif sur les taux d'impuretés réelles mesurés, figurant au Module 3.2.S.3.2.]

Le SGQ doit préciser les modalités de qualification des limites d'impuretés proposées. [Insérer l'analyse sur les résultats approchant ou dépassant les limites, ainsi que la justification du choix des essais, les limites proposées et leur qualification, figurant au Module 3.2.S.3.2.]

#### **2.3.S.4            Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)**

(\*) Inclure un bref résumé de la justification des spécifications, des méthodes analytiques et de leur validation. [Insérer l'information figurant sous 3.2.S.4 comme suit: Sommaire des méthodes analytiques figurant sous 3.2.S.4.2; résumé de la validation des méthodes analytiques figurant sous 3.2.S.4.3 et résumé de la justification des spécifications, figurant sous 3.2.S.4.5.]

(\*) Indiquer les spécifications inscrites sous 3.2.S.4.1. [Insérer la spécification de la substance médicamenteuse figurant sous 3.2.S.4.1.]

(\*) Préciser l'étalon de la substance médicamenteuse déclaré par l'entreprise responsable des essais systématiques de mise en circulation. [Insérer l'étalon déclaré de la substance médicamenteuse figurant sous 3.2.S.4.1.]

(\*) Présenter un tableau récapitulatif des analyses des lots figurant sous 3.2.S.4.4, avec une représentation graphique s'il y a lieu. [Insérer le résumé narratif des analyses des lots, le tableau récapitulatif (ou sa représentation graphique s'il y a lieu) des résultats (autres que les impuretés) des lots utilisés pour les études *in vivo* et des lots récents de production figurant sous 3.2.S.4.4.] Pour une DEC/ DEC-M, produire toute l'information disponible sur tous les lots produits à ce jour et pour lesquels une documentation complète sur la fabrication a été fournie.

#### **2.3.S.5            Étalons ou matériels de référence (nom, fabricant)**

(\*) Inclure l'information figurant sous 3.2.S.5 (présentation en tableaux s'il y a lieu). [Insérer l'information sur les étalons ou les matériels de référence utilisés pour l'essai de la substance médicamenteuse, figurant sous 3.2.S.5.]

### 2.3.S.6 Dispositif de fermeture des contenants (nom, fabricant)

Inclure une brève description et une analyse de l'information inscrite sous 3.2.S.6.  
[Insérer l'information sur le dispositif de fermeture des contenants pour la substance médicamenteuse, inscrite sous 3.2.S.6.]

### 2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

(\*) Cette section doit inclure un résumé des études entreprises (conditions, lots, méthodes analytiques) et une brève analyse des résultats et des conclusions, des conditions d'entreposage proposées, de la date de nouvel essai ou de péremption, s'il y a lieu, figurant sous 3.2.S.7.1. [Insérer l'information résumée figurant sous 3.2.S.7.1.] Pour une DEC/ DEC-M, produire toute l'information disponible qui a été compilée à ce jour.

Inclure le protocole de stabilité post-homologation, figurant sous 3.2.S.7.2. [Insérer le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité figurant sous 3.2.S.7.2.]

(\*) *Présenter un tableau récapitulatif des résultats sur la stabilité, figurant sous 3.2.S.7.3, ainsi qu'une représentation graphique s'il y a lieu.* [Insérer le tableau récapitulatif (ou sa représentation graphique s'il y a lieu) des résultats des études sur la stabilité indiqués sous 3.2.S.7.3.]

## 2.3.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, FORME POSOLOGIQUE)

### 2.3.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, forme posologique)

(\*) Présenter l'information figurant sous 3.2.P.1. [Insérer l'information et une description du produit médicamenteux figurant sous 3.2.P.1.]

(\*) *Indiquer la composition, figurant sous 3.2.P.1.* [Insérer la composition du produit médicamenteux figurant sous 3.2.P.1.]

(\*) Pour une DEC/ DEC-M, pour une étude contrôlée- placebo, soumettre la liste d'ingrédients utilisés dans le placebo.



### 2.3.P.2 Mise au point pharmaceutique (nom, forme posologique)

(\*) Présenter une analyse de l'information et des données figurant sous 3.2.P.2. [Insérer le résumé combiné de l'information et des données figurant sous 3.2.P.2.1 à 3.2.P.2.6, à l'exception du tableau récapitulatif de 3.2.P.2.2.1 sur la composition des préparations utilisées dans les essais cliniques et les lots visés.] Pour une DEC/ DEC-M, produire toute l'information disponible qui a été compilée à ce jour.

(\*) Produire une confirmation du fait qu'aucun des ingrédients non médicinaux (excipients) figurant dans le produit final n'est prohibé pour fins d'utilisation dans une drogue par la Loi sur les aliments et drogues du Canada et ses Règlements. [Insérer la confirmation figurant sous 3.2.P.2.1.2, sous *Excipients*.]

(\*) *S'il y a lieu, présenter un tableau récapitulatif de la composition des préparations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution.* [Insérer un tableau récapitulatif des données sur la composition des préparations utilisées dans les essais cliniques et des lots visés figurant sous 3.2.P.2.2.1, *Mise au point de la formulation*.]

### 2.3.P.3 Fabrication (nom, forme posologique)

L'information présentée sous 3.2.P.3 doit inclure les données suivantes:

- (\*) Renseignements sur le(s) fabricant(s). [Insérer le Module 3.2.P.3.1 dûment rempli.]
- (\*) Information inscrite sous 3.2.P.3.2 sur la formule des lots. [Insérer le tableau récapitulatif sur la formule des lots figurant sous 3.2.P.3.2.]
- (\*) Brève description du procédé de fabrication et des contrôles visant à permettre la production systématique et uniforme d'un produit d'une qualité appropriée. [Insérer la description du procédé de fabrication, des contrôles et des méthodes de retraitement figurant sous 3.2.P.3.3.]
- (\*) Le schéma du procédé de fabrication présenté sous 3.2.P.3.3. [Insérer le schéma du procédé de fabrication présenté sous 3.2.P.3.3.]
- (\*) Une analyse de la sélection et de la justification des étapes critiques de fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation. [Insérer l'information présentée sous 3.2.P.3.4 comme suit: sommaire des étapes critiques de fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères

d'acceptation; analyse des contrôles en cours de fabrication sélectionnés pour chaque étape critique de fabrication et justification des critères d'acceptation proposés.]

Mentionner les produits intermédiaires critiques du procédé, décrits sous 3.2.P.3.4. [Insérer l'information sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé, figurant sous 3.2.P.3.4.]

- (\*) Brève description de la validation et de l'évaluation du procédé, figurant sous 3.2.P.3.5. [Insérer un résumé des études de validation et d'évaluation du procédé présentées sous 3.2.P.3.5.]

#### **2.3.P.4          Contrôle des excipients (nom, forme posologique)**

(\*) Présenter un bref résumé des données sur la qualité des excipients figurant sous 3.2.P.4. [Insérer l'information présentée sous 3.2.P.4 comme suit: spécifications relatives aux excipients figurant sous 3.2.P.4.1; justification des spécifications proposées pour l'excipient, s'il y a lieu, figurant sous 3.2.P.4.4; tableau récapitulatif des excipients d'origine humaine ou animale utilisés, figurant sous 3.2.P.4.5; sommaire des nouveaux excipients utilisés, figurant sous 3.2.P.4.6.]

#### **2.3.P.5          Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme posologique)**

(\*) Produire un bref résumé de la justification des spécifications, (\*) un sommaire des méthodes analytiques (\*) ainsi que les données sur la validation et la caractérisation des impuretés. [Insérer l'information présentée sous 3.2.P.5 comme suit: sommaire des méthodes analytiques figurant sous 3.2.P.5.2; sommaire de la validation des méthodes analytiques figurant sous 3.2.P.5.3; sommaire de la caractérisation des impuretés figurant sous 3.2.P.5.5; sommaire de la justification des spécifications figurant sous 3.2.P.5.6.]

(\*) *Indiquer les spécifications présentées sous 3.2.P.5.1.* [Insérer les spécifications relatives au produit médicamenteux figurant sous 3.2.P.5.1.]

(\*) Indiquer l'étalon du produit médicamenteux déclaré par l'entreprise responsable des essais systématiques de mise en circulation et des essais de stabilité post-homologation. [Insérer l'information sur l'étalon du produit médicamenteux déclaré, présentée sous 3.2.P.5.1.]

(\*) *Inclure un tableau récapitulatif des analyses des lots, figurant sous 3.2.P.5.4, avec une représentation graphique s'il y a lieu.* [Insérer le résumé narratif des analyses des lots, le tableau récapitulatif (ou sa représentation graphique s'il y a lieu) des résultats

(autres que les impuretés) des lots des études *in vivo* et des lots récents de production figurant sous 3.2.P.5.4.] Pour une DEC/ DEC-M, produire toute l'information disponible sur tous les lots fabriqués à ce jour et pour lesquels une documentation de fabrication complète a été fournie.

#### **2.3.P.6 Matériels ou étalons de référence (nom, forme posologique)**

(\*) Présenter l'information figurant sous 3.2.P.6 (présentation sous forme de tableaux s'il y a lieu). [Insérer l'information sur les étalons de référence ou les matériels de référence utilisés pour l'essai du produit médicamenteux, figurant sous 3.2.P.6.]

#### **2.3.P.7 Dispositif de fermeture des contenants (nom, forme posologique)**

(\*) Inclure une brève description et une analyse de l'information présentée sous 3.2.P.7. [Insérer l'information sur le dispositif de fermeture des contenants du produit médicamenteux figurant sous 3.2.P.7.]

#### **2.3.P.8 Stabilité (nom, forme posologique)**

(\*) Inclure un résumé des études entreprises (conditions, lots, méthodes analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données. On doit présenter des conclusions relatives aux conditions d'entreposage et à la durée de vie, ainsi qu'aux conditions d'entreposage et à la durée de conservation en cours d'utilisation s'il y a lieu. [Insérer un résumé de l'information figurant sous 3.2.P.8.1.] Pour une DEC/ DEC-M, produire toute l'information disponible qui a été compilée à ce jour.

Produire le protocole de stabilité post-homologation, tel que décrit sous 3.2.P.8.2. [Insérer le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité présentés sous 3.2.P.8.2.]

(\*) *Présenter un tableau récapitulatif des résultats des études de stabilité présentés sous 3.2.P.8.3 ainsi qu'une représentation graphique s'il y a lieu.* [Insérer le tableau récapitulatif (ou sa représentation graphique s'il y a lieu) des résultats des études de stabilité présentés sous 3.2.P.8.3.]

## 2.3.A ANNEXES

### 2.3.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)

(\*) Inclure un sommaire des données sur les installations décrites sous 3.2.A.1. [Insérer un sommaire de l'information sur les installations et l'équipement présentée sous 3.2.A.1.] Pour une DEC/ DEC-M, ce sommaire peut exclure les schémas du procédé de fabrication en ce qui concerne le mouvement des matières premières, du personnel, des déchets biologiques et des intermédiaires.

### 2.3.A.2 Évaluation de l'absence d'agents fortuits (nom, forme posologique, fabricant)

(\*) Présenter une analyse sur les mesures mises en œuvre pour le contrôle des agents endogènes et fortuits en cours de production. [Insérer l'information présentée sous 3.2.A.2 comme suit: sommaire des mesures utilisées pour éviter et contrôler les agents fortuits non viraux durant la production, présentées sous **Agents fortuits non viraux**; sommaire des mesures utilisées pour mettre à l'essai, évaluer et éliminer les risques possibles d'agents fortuits viraux durant la production, présentées sous **Agents fortuits viraux**; sommaire des mesures utilisées pour sélectionner, mettre à l'essai, évaluer et éliminer les risques possibles d'agents fortuits dans toute matière d'origine animale ou humaine utilisée, présentées sous **Matières d'origine biologique**; bref sommaire des essais virologiques réalisés durant la fabrication, pour quelles étapes et sur quels intermédiaires, et de la conclusion des résultats des essais, présentés sous **Essais aux stades de production appropriés**; bref sommaire des essais virologiques réalisés sur le produit en vrac non traité et de la conclusion des résultats des essais, présentés sous **Essais virologiques du produit en vrac non traité**; justifications et plan d'action de l'évaluation de la clairance virale, résultats et évaluation des études de la clairance virale, présentés sous **Études de la clairance virale**.]

(\*) *Produire un tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale présentés sous 3.2.A.2.* [Insérer le tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale présentés au Module 3.2.A.2 sous **Études de la clairance virale**.]

(\*) Produire un calcul du nombre estimé de particules/dose, s'il y a lieu. [Insérer le calcul du nombre estimé de particules/dose, s'il y a lieu, présenté au Module 3.2.A.2, sous **Études de la clairance virale**.]

### 2.3.A.3 Excipients (nom, forme posologique)

(\*) Produire un sommaire des excipients décrits sous 3.2.A.3 et de leur usage et une discussion des risques qui leur sont associés. [Insérer le sommaire des excipients figurant sous 3.2.A.3.]

### 2.3.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

(Non applicable pour le Canada.)

Fin de la “Directive sur le Module 2.3 du  
Sommaire global de la qualité (SGQ) (Biotech)”

## 2.3 Module 3: Qualité

### 2.3.1 Contenu et portée des données d’appui sur la qualité

Dans le Module 3, on doit présenter une copie imprimée de toutes les données d’appui sur la qualité. Cette information se retrouve dans les modules suivants: 3.1 TABLE DES MATIÈRES, 3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES et 3.3 RÉFÉRENCES DOCUMENTAIRES. Le Module 3.2 est subdivisé en 3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE, 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX, 3.2.A ANNEXES et 3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX.

Les données sur la qualité produites dans le Module 3 doivent être à jour, complètes, adéquatement détaillées, pertinentes et suffisantes pour appuyer l’homologation d’une Présentation de drogue nouvelle (PDN), d’un Supplément à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN), d’un Préavis de modification (PM), ou d’une Demande de numéro d’identification de drogue biologique (DINB), en vertu de l’article C.08.004 du Règlement sur les aliments et drogues, et qui respectent les exigences réglementaires actuelles des articles C.08.002 et C.08.003 ainsi que des titres 1, 1A, 2 et 4 (s’il y a lieu) de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues. De même, pour une demande d’essai clinique (DEC) ou une Demande d’essai clinique-modification (DEC-M), les données sur la qualité doivent appuyer les exigences énoncées au titre 5 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues.

Le requérant est invité à fournir l’information pertinente pour le produit visé, lorsqu’il prépare le Module 3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES de la présentation de drogue en format CTD. Dans certaines sous-sections du Module 3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES, où le texte renvoie à certaines directives particulières sur la qualité de l’ICH, il faut produire l’information pertinente décrite dans ces directives techniques dans les sous-sections appropriées du PRÉSENTATION DES DONNÉES, afin de s’assurer que la présentation satisfait aux exigences de la sélection.

La production d'un Module 3 correctement rempli facilitera la préparation du Sommaire global de la qualité (SGQ (version appropriée)) et du Document certifié d'information sur le produit (DCIP (drogues visées à l'Annexe D)), tout en accélérant le processus d'examen de la présentation de drogue.

### 2.3.2 Préparation des données d'appui sur la qualité

La directive tripartite harmonisée de l'ICH, section The Common Technical Document Module 3: Quality, le document Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues, et les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) (présentées sous 2.3.5), doivent être utilisées comme référence pour préparer les données sur la qualité requises dans le Module 3 pour un produit Biotech. Toutefois, dans les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech), la directive de l'ICH sur la préparation des données sur la qualité pour le Module 3 a été reproduite, simplifiée par l'exclusion de la directive de l'ICH pour les NEC et intégrée aux instructions de Santé Canada afin de fournir au requérant une ligne directrice consolidée et pratique sur la manière de réunir les données sur la qualité pour une présentation de drogue canadienne. Ces directives couvrent des sujets qui ne sont pas nécessairement abordés dans les directives techniques sur la qualité de l'ICH et contiennent des renseignements qui doivent être pris en considération durant la mise au point du médicament ainsi que pour la préparation d'une présentation de drogue.

On trouvera dans les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) des instructions additionnelles de Santé Canada, des éclaircissements, s'il y a lieu, des exemples d'illustrations et des références aux lignes directrices sur la qualité de Santé Canada afin de faciliter davantage la tâche du promoteur. Dans le Module 3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX, on recense également des renseignements additionnels qui doivent être produits pour une présentation de drogue canadienne. Dans quelques rares sous-sections du Module 3.2, PRÉSENTATION DES DONNÉES, les autres renseignements exigés par la réglementation canadienne sont identifiés par une dague.

Pour faciliter la préparation du SGQ (Biotech) et du DCIP (drogues visées à l'Annexe D), le requérant est invité à suivre notamment les Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech) pour la préparation des données résumées ou des tableaux récapitulatifs facilement identifiables par la mention "[recopier l'information dans le SGQ (Biotech) ou le DCIP sous une certaine section.]". En outre, le requérant est invité à suivre par la suite les Directives sur le SGQ (Biotech) et les Directives sur le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) [texte entre crochets], où est identifié l'endroit cible dans le document SGQ (Biotech) ou DCIP (drogues visées à l'Annexe D), selon le cas, où l'information figurant au Module 3 peut être facilement "copiée et collée" après avoir été inscrite.

**NOTA:** Une référence à la ligne directrice de Santé Canada sur les Bonnes pratiques de fabrication (pour les drogues visées à l'Annexe D) doit être incluse dans pratiquement toutes les sections du Module 3.2, PRÉSENTATION DES DONNÉES.

Toutefois, afin de réduire au minimum le volume des Directives sur les données d'appui sur la qualité (Biotech), la référence aux BPF a été omise dans la plupart des sections, même si le requérant doit s'y référer lorsqu'il prépare le Module 3.

Dans certains cas, il peut être approprié de séparer ou de reproduire des sections à l'intérieur d'une même Présentation de drogue dans le format CTD. Dans de tels cas, les codes d'identification (indiqués entre crochets) après un titre de section ou de sous-section (p. ex. nom, fabricant, forme posologique) doivent être indiqués afin de permettre de distinguer plus facilement les sections reproduites. Le requérant doit consulter le document "Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues" pour plus de précision. Les exemples qui suivent visent à mieux illustrer cette situation:

**Pour un produit médicamenteux contenant plus d'une substance médicamenteuse:**

(p. ex. substance Biotech "X", substance Biotech "Y", notamment dans le cas d'une immunotoxine biologique qui n'est pas utilisée comme vaccin). L'intégralité du Module 3.2.S, SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE, pour une substance médicamenteuse, doit être suivie de l'intégralité du Module 3.2.S, SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE pour la substance médicamenteuse suivante, laquelle doit être suivie d'un seul Module 3.2.P, PRODUIT MÉDICAMENTEUX. Le nom de la substance médicamenteuse doit être inscrit dans le titre de toutes les sections et sous-sections applicables, afin de permettre de distinguer nettement l'information relative à chaque substance médicamenteuse.

Ex.: 3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE ("X", FABRICANT ABC);  
3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE ("Y", FABRICANT ABC);  
3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX ("XY", préparation liquide).

Dans le cas d'un anticorps monoclonal radiomarqué, par exemple, on doit utiliser les formats de produits Biotech et de produits radiopharmaceutiques applicables pour le Module 3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE et le format de produits radiopharmaceutiques pour le Module 3.2.P, PRODUIT MÉDICAMENTEUX.

**Pour une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux fabriqués par plus d'un fabricant et pour lesquels il existe des différences de données sur la qualité entre les différents fabricants:**

(p. ex. si le fabricant "A" et le fabricant "B" fabriquent le produit médicamenteux à l'aide de différents équipements et d'installations distinctes). Le nom du fabricant doit figurer dans le titre de toutes les sections et sous-sections visées, pour permettre de distinguer nettement l'information sur la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux de chaque fabricant, s'il y a lieu. Dans un tel cas, la numérotation des sections et des sous-sections doit demeurer séquentielle.



- p. ex. **3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, forme posologique, fabricant “A”);**  
**3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, forme posologique, fabricant “B”);**  
**3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires (nom, forme posologique, fabricants “A et B”);** (Dans la section 3.2.P.3.4, l’information est la même quel que soit le fabricant et ne doit donc être indiquée qu’une fois.)  
**3.2.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant “A”);**  
**3.2.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant “B”);**

**NOTA:** Sous 3.2.S.2.1 et 3.2.P.3.1 *Fabricant(s)*, on doit indiquer tous les fabricants sans qu’il soit nécessaire de les distinguer.

**Pour un produit médicamenteux présentant plus d’une forme posologique ou fourni accompagné d’un diluant de reconstitution ne possédant pas d’identification numérique de drogue (DIN):**

(p. ex. Poudre lyophilisée, liquide.) L’intégralité du Module 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX pour une forme posologique ou un diluant (selon le cas) doit être suivie de l’intégralité du Module 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX pour la forme posologique ou le diluant suivant (s’il y a lieu). Le nom de la forme posologique doit être inclus dans le titre de toutes les sections et sous-sections correspondantes, afin de permettre de distinguer clairement les données sur la qualité de chaque forme posologique ou diluant, selon le cas.

- p. ex. **3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, “poudre lyophilisée”);**  
**3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (“diluant de reconstitution pour poudre lyophilisée”);**  
**3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, “forme liquide”).**

**Pour un produit médicamenteux offert en plus d’une formulation:**

(p. ex. formulation “d’origine”: 2 mg de substance “X” + 125 mg de substance “Y”; formulation “ultra”: 10 mg de substance “X” + 500 mg de substance “Y”); la formulation doit être identifiée dans le titre de toute section et sous-section visée, afin de permettre de distinguer clairement les données sur chaque formulation et produit médicamenteux. Dans un tel cas, la numérotation des sections et sous-sections doit demeurer séquentielle.

- p. ex. **3.2.P.2.2.1 Mise au point de la formulation (nom, formulation “d’origine”, forme posologique);**



3.2.P.2.2.1 Mise au point de la formulation (nom, formulation “ultra”, forme posologique);... 3.2.P.2.3,... 3.2.P.3.2 Formule du lot (nom, formulation “d’origine”, forme posologique);

3.2.P.3.2 Formule du lot (nom, formulation “ultra”, forme posologique);... 3.2.P.3.3,...

Pour les produits médicamenteux présentés sous plus d’une présentation:

(p. ex. flacon, seringue.) L’identification de la présentation doit être incluse dans le titre de toute section et sous-section visée, afin de permettre de distinguer clairement les données sur chaque produit médicamenteux. Dans un tel cas, la numérotation des sections et des sous-sections doit demeurer séquentielle.

p. ex. 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, “forme liquide”) 3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, “forme liquide”, flacon de verre de 5 mL); 3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, “forme liquide”, seringue de plastique de 2 mL)

Pour un produit médicamenteux offert en plus d’une concentration:

(p. ex. 100 UI/fiole, 500 UI/fiole, 1000 UI/fiole.) La concentration doit être indiquée dans le titre de toute section, sous-section ou présentation de l’information visée, afin de permettre de distinguer clairement les données sur chaque concentration. Dans ce cas, la numérotation des sections et des sous-sections doit demeurer séquentielle.

p. ex. différentes concentrations sont indiquées dans le tableau ci-dessous sous 3.2.P.5.1 *Spécifications (nom, forme posologique):*

Essai	Méthode d’essai	Spécification(s)		
		100 IU/fiole	500 IU/fiole	1000 IU/fiole
Essai d’activité	Essai de liaison spécifique	90-110 IU/fiole	450-550 IU/fiole	800-1200 IU/fiole
Protéines totales	Micro-Kjeldahl	< 1.0 mg/ml	< 1.0 mg/ml	< 1.0 mg/ml
pH	Potentiométrie	6.6-7.4	6.6-7.4	6.6-7.4

S’il a besoin d’instructions additionnelles pour remplir ce module, le requérant doit consulter le BAR, le CEPB ou le CEPRB.

### 2.3.3 Présentation matérielle des données d'appui sur la qualité

Pour faciliter l'accès à l'information et le repérage dans la présentation de drogue, le requérant doit consulter les ébauches de lignes directrices à l'intention de l'industrie sur la préparation de différents types de présentations de drogues de Santé Canada dans le format CTD ainsi que la directive de l'ICH "Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Annex", pour obtenir plus de détails sur la définition d'un document dans le Module 3, la pagination et l'organisation en sections du document, la numérotation des sections dans les documents et le format de la table des matières.

Pour les définitions d'un document pour les fins du **Module 3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX (pour le Canada)**, un document distinct doit être produit pour la section **3.2.R.2 Instruments médicaux**, alors qu'on peut produire un ou plusieurs documents (p. ex. un pour chaque lot) pour les modules **3.2.R.1 Documentation de production** et **3.2.R.3 Documentation de mise en circulation des lots**.

Lorsqu'une information identique ou pertinente a été produite dans une autre section du Module 3, ou lorsqu'il existe des données d'appui ou connexes dans les autres modules de la présentation, le requérant est invité à faire clairement référence à l'endroit où se trouve cette information. Le renvoi doit être suffisamment détaillé pour permettre de localiser facilement l'information appropriée dans la présentation de drogue et doit faire mention du numéro de page et du titre ou du pied de page identifiant la page en question.

Lorsqu'il faut fournir des données d'ordre régional dans les sections Substance médicamenteuse (3.2.S) ou Produit médicamenteux (3.2.P), l'information peut être intégrée à la section ou au document (p. ex. lorsqu'une information minimale seulement est requise) OU présentée dans un document, une annexe ou un volume séparé pour cette section (p. ex. dans le cas d'un rapport d'étude long ou d'un dossier d'établissement). L'approche choisie doit également respecter les instructions sur la définition d'un document sur la qualité - se référer à la directive de l'ICH "Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use sous Annex: Granularity Document." Cette flexibilité d'approche vise à réduire au minimum les problèmes liés à la pagination et au renvoi dans les présentations globales.

### 2.3.4 Production des données d'appui sur la qualité

**Pour une PDN**, toutes les données du Module 3 doivent être produites.

**Pour un S/PDN ou un PM**, qui inclut des modifications aux données sur la qualité, seules les sous-sections visées par les modifications doivent être présentées; cependant, on doit conserver le format CTD et la numérotation de ces sous-sections et faire un renvoi à l'information pertinente présentée dans toute présentation connexe produite antérieurement.

**Pour une DINB**, les données du Module 3 ne doivent être produites que pour les sous-sections ou les parties requises pour une DINB, selon le produit et au cas par cas. Le requérant doit consulter le BAR, le CEPB ou le CEPRB pour obtenir d'autres instructions sur les exigences de données techniques applicables à leur présentation de drogue en particulier, s'il y a lieu.

**Pour une Demande d'essai clinique (DEC)**, si le volume des données d'appui correspondant aux sous-sections ou aux parties présentant un astérisque (\*) en regard de l'instruction ou du titre dans le Module 2.3 est important, ces données doivent être produites séparément dans la section appropriée du Module 3.

Il est compréhensible que, selon le stade de mise au point d'une drogue, la quantité de données disponibles pour un DEC puisse être limitée; dans un tel cas, le promoteur doit fournir toutes les données dont il dispose à ce moment-là. À mesure que seront présentées les DEC subséquentes pour la même drogue (p. ex. études de Phase 2 ou 3), où une grande partie des données sur la qualité peut être similaire, le promoteur est invité à s'appuyer sur l'information antérieure (p. ex. étude de Phase 1), en apportant toute révision nécessaire ou en ajoutant l'information pertinente pour mettre à jour la présentation et identifier clairement les modifications par l'usage de couleurs ou d'une police de caractère différente pour le texte. Une chronologie résumée des modifications apportés au procédé de fabrication doit être tenue à jour tout au long de chaque phase d'étude clinique de la mise au point de la drogue jusqu'au stade de la PDN. Les promoteurs peuvent remplir et produire des sous-sections additionnelles du Module 3 lorsque cette information devient disponible à un stade de la mise au point donné (p. ex. DEC de Phases 2 et 3) ou pour anticiper la préparation d'une PDN.

**De même, pour une Demande d'essai clinique-modification (DEC-M)**, comportant des changements des données sur la qualité, si le volume des données d'appui correspondant aux sous-sections ou aux parties présentant un astérisque (\*) devant une instruction ou un titre dans le Module 2.3 est important, cette information doit être présentée séparément dans la section du Module 3 visée et on doit conserver la numérotation de la sous-section appropriée et le format CTD.

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- "Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use"
- "The Common Technical Document - Module 3: Quality"
- "The Common Technical Document - Quality Questions and Answers/ Location Issues"

#### Lignes directrices de Santé Canada:

- [Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur la qualité](#)
- Bonnes pratiques de fabrication

- Lignes directrices concernant les demandes d'essai clinique
- Ligne directrice : Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)

### 2.3.5 Instructions sur les données d'appui sur la qualité (Biotech)

Le texte suivant les titres de sections n'a qu'une fonction d'explication et d'illustration. Ces sections doivent inclure l'information pertinente décrite dans les lignes directrices de l'ICH existantes, mais il n'existe pas de contenu harmonisé pour toutes les sections. Dans ce document, la "présentation des données" indique simplement où l'information doit être située. Ni le type, ni la portée des données d'appui spécifiques n'a été abordé dans ce document, et ces deux éléments peuvent dépendre des instructions à l'échelle régionale.

## Début de la "Directive sur le Module 3: Qualité (Biotech)"

### 3.1 TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3

Fournir une table des matières de la demande déposée.

### 3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES

#### 3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE<sup>1</sup> (NOM, FABRICANT)

##### 3.2.S.1 Renseignements généraux (nom, fabricant)

##### 3.2.S.1.1 *Nomenclature (nom, fabricant)*

Fournir l'information sur la nomenclature de la substance médicamenteuse. Par exemple: [copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.1.]

- Dénomination commune internationale (DCI) recommandée;
- Nom officinal au besoin;
- Nom(s) chimique(s);
- Code de la compagnie ou de laboratoire;
- Autre(s) dénomination(s) commune(s), p. ex. dénomination nationale, "United States Adopted Name (USAN)", "Japanese Accepted Name (JAN)", "British Approved Name (BAN)", et
- Numéro de registre "Chemical Abstracts Service (CAS)".

<sup>1</sup> Pour un produit médicamenteux contenant plus d'une substance médicamenteuse, l'information demandée pour la partie "S" doit être produite dans son intégralité pour chaque substance médicamenteuse.

### **3.2.S.1.2      *Structure (nom, fabricant)***

Présenter la séquence d'acides aminés schématisée indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative, s'il y a lieu. Donner une brève description de la formule structurale des autres drogues de structure similaire si cela est utile. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.1.]

### **3.2.S.1.3      *Propriétés générales (nom, fabricant)***

Produire une liste des caractéristiques physico-chimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance médicamenteuse, y compris son activité biologique. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.1.]

#### **Références:**

#### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

### **3.2.S.2      Fabrication (nom, fabricant)**

#### **3.2.S.2.1      *Fabricant(s) (nom, fabricant)***

Indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, ainsi que chaque établissement de production ou installation proposé intervenant dans la fabrication et les essais. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Renseignements sur le fabricant; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Fabricant(s)*]

#### **3.2.S.2.2      *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, fabricant)***

La description du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse représente l'engagement du requérant à l'égard de la fabrication de celle-ci. L'information fournie doit adéquatement décrire le procédé de fabrication et ses contrôles. Par exemple:

Produire de l'information sur le procédé de fabrication, qui commence généralement par une ou plusieurs fioles de la banque de cellules et comprend la culture cellulaire, la récolte des cellules, les réactions de purification et de modification, les conditions de remplissage, d'entreposage et d'expédition.

Au lieu de produire des schémas de procédé distincts pour les procédés de fermentation et de purification, le requérant peut produire un schéma du procédé global, comprenant toute l'information pertinente décrite sous chaque étape ci-après, p. ex. essai des contrôles en cours de fabrication, taille et échelle de l'équipement, dimension des lots, regroupement, durée de rétention et méthode de transfert. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication: schéma du procédé.*]

### Définition des lots et des échelles

Fournir une explication du système de numérotation des lots, y compris du regroupement des produits recueillis ou des intermédiaires et la taille ou l'échelle des lots. Le regroupement pouvant survenir à plus d'une étape, il peut être plus judicieux de décrire la taille et l'échelle du lot à chaque étape visée, tant dans le schéma du procédé que dans la description détaillée. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

### Culture et récolte des cellules

Produire un schéma qui illustre la voie de fabrication allant de l'inocula d'origine (p. ex. cellules contenues dans une ou plusieurs fioles de la banque de cellules de travail jusqu'à la dernière opération de récolte. Le schéma doit inclure toutes les étapes (c.-à-d. chaque opération et les contrôles effectués) et les intermédiaires. Les données pertinentes pour chaque stade, telles que temps de doublement de la population, concentration des cellules, volume, pH, temps de culture, temps de rétention et température, doivent être produites. On doit mentionner les étapes critiques et les intermédiaires critiques pour lesquels des spécifications ont été établies (voir 3.2.S.2.4). [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Schéma de procédé; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication: schéma du procédé.*]

Produire une description de chaque étape du procédé figurant dans le schéma. On doit notamment fournir des données sur les aspects suivants: échelle; milieu de culture et autres additifs (détails fournis sous 3.2.S.2.3); équipement principal (détails fournis sous 3.2.A.1) et contrôles en cours de fabrication, y compris essais en cours de fabrication et paramètres opérationnels, étapes du procédé, équipement et intermédiaires, ainsi que critères d'acceptation (détails fournis sous 3.2.S.2.4). On doit fournir des renseignements sur les procédures utilisées pour transférer les matériels entre les étapes, l'équipement, les zones et les bâtiments, selon le cas, et sur les conditions de transport et

d'entreposage. (Détails sur le transport et l'entreposage indiqués sous 3.2.S.2.4.) [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

## Réactions de purification et de modification

On doit produire un schéma du procédé qui illustre les étapes de purification (c.-à-d. chaque opération et les contrôles effectués) de la récolte des matières brutes jusqu'à l'étape précédant la répartition de la substance médicamenteuse. Toutes les étapes et tous les intermédiaires ainsi que les données pertinentes pour chaque stade (p. ex. volumes, pH, temps de traitement critique, temps de rétention, température et profils d'éluion et sélection des fractions, entreposage des produits intermédiaires s'il y a lieu) doivent être inclus. Les étapes critiques pour lesquelles des spécifications ont été établies (voir 3.2.S.2.4) doivent être mentionnées. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication*: schéma du procédé.]

Présenter une description de chaque étape du procédé (tel qu'indiqué dans le schéma de procédé). La description doit inclure des renseignements sur, par exemple, l'échelle, les solutions tampons et les autres réactifs (détails indiqués sous 3.2.S.2.3), l'équipement principal (détails indiqués sous 3.2.A.1) et les matériels. Pour les matériels tels que les membranes et les résines de chromatographie, on doit fournir des renseignements sur les conditions d'utilisation et de réutilisation. (Détails sur l'équipement sous 3.2.A.1; études de validation pour la réutilisation et la régénération des colonnes et des membranes sous 3.2.S.2.5.) La description doit inclure les contrôles en cours de fabrication (y compris les essais en cours de fabrication et les paramètres opérationnels) ainsi que les critères d'acceptation des étapes du procédé, de l'équipement et des intermédiaires. (Détails sous 3.2.S.2.4.) [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

On doit décrire les procédures de retraitement et les critères de retraitement de tout intermédiaire ou de la substance médicamenteuse. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.] (Les détails doivent être indiqués sous 3.2.S.2.5.)

Fournir les renseignements sur les méthodes utilisées pour transférer les matériels entre les étapes, l'équipement, les zones et les bâtiments, selon le cas, et sur les conditions de transport et d'entreposage. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.] (Détails sur le transport et l'entreposage indiqués sous 3.2.S.2.4.)

## Remplissage, entreposage et transport (expédition)

Fournir une description de la méthode de remplissage de la substance médicamenteuse, des contrôles du procédé (y compris les essais en cours de fabrication et les paramètres opérationnels) et des critères d'acceptation. (Détails sous 3.2.S.2.4.) [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

On doit décrire le dispositif de fermeture des contenants utilisé pour l'entreposage de la substance médicamenteuse (détails sous 3.2.S.6) et les conditions d'entreposage et d'expédition de la substance médicamenteuse (détails et données d'appui sur la stabilité sous 3.2.S.7.3). [Copier l'information sur le dispositif de fermeture des contenants de la substance médicamenteuse dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q5A, Q5B, et Q6B

#### Lignes directrices de Santé Canada:

- [Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D \(drogues biologiques\)](#)
- Directive sur la validation des procédés de nettoyage
- Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

### 3.2.S.2.3 *Contrôle des matériels (nom, fabricant)*

Les matériels utilisés pour la fabrication de la substance médicamenteuse (p. ex. matières premières, matériels de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) doivent être indiqués, en précisant à quel stade du procédé chaque matériau est utilisé. On doit fournir de l'information sur la qualité et le contrôle de ces matériels. Fournir, s'il y a lieu, l'information démontrant que les matériels (y compris ceux d'origine biologique, p. ex. constituants des milieux, anticorps monoclonaux, enzymes) répondent aux normes appropriées pour leur usage prévu (y compris la clairance ou le contrôle des agents fortuits). Pour les matériels d'origine biologique, cela peut inclure les données sur la source, la fabrication et la caractérisation. (Détails sous 3.2.A.2.) Pour fins de clarification, il s'agit d'un paragraphe d'introduction, qui s'applique généralement à chacun des types subdivisés de matériel répertoriés ci-après.



## Références:

### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

Pour les matières premières d'origine non biologique (p. ex. ingrédients non médicinaux, réactifs préparés), on doit également fournir de l'information sur le fabricant, le grade ou l'étalon officinal et l'entreposage (si le matériau est conservé dans des conditions non ambiantes). Si le matériel n'est pas d'un grade officinal, on doit inclure la spécification.

Fournir également des renseignements détaillés sur les réactifs préparés, y compris sur leur composition, les spécifications des matières premières utilisées dans leur préparation, une description de leurs conditions de préparation, de stérilisation et d'entreposage ainsi que leur date de péremption. Produire également un tableau récapitulatif, par exemple: [copier le tableau récapitulatif rempli dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Contrôle des matériels*: Sommaire des réactifs préparés.]

Nom du réactif préparé	Spécifications des matières premières	Conditions d'entreposage	Date de péremption

### Contrôle des matériels sources et de départ d'origine biologique

Fournir un résumé de l'information sur la sécurité virologique pour les matériels d'origine biologique. (Détails sous 3.2.A.2.)

## Références:

### Lignes directrices de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

Fournir des renseignements détaillés sur l'usage adéquat des matières premières biologiques qui sont utilisées comme aides au traitement (p. ex. matières auxiliaires), y compris leur source, pays d'origine, fabricant, méthode de fabrication, contrôles microbiologiques effectués et spécifications.

En outre, on doit produire un résumé des matières brutes biologiques utilisées comme aides au traitement, y compris la source, le pays d'origine, le fabricant et l'étape de fabrication où elle est utilisée, ainsi qu'une brève description de l'usage fondée des méthodes de contrôles évaluées (p. ex. historique, essais, sélection). On peut par exemple utiliser un tableau récapitulatif: [copier le tableau récapitulatif rempli dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description des matériels source et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Contrôle des matériels*: Description des matériels source et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

Matière brute biologique	Source biologique	Pays d'origine	Fabricant	Étape	Usage

### Source, historique et production du substrat cellulaire

Donner de l'information sur la source du substrat cellulaire et l'analyse du vecteur d'expression utilisé pour modifier génétiquement les cellules et incorporé dans le clone cellulaire initial utilisé pour élaborer la banque de cellules principale, tel que décrit sous Q5B et Q5D. Cette information peut également comprendre un schéma du procédé sur l'obtention du substrat cellulaire. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description des matériels source et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.] Les références documentaires d'appui doivent être indiquées sous 3.3 RÉFÉRENCES DOCUMENTAIRES et les titres doivent faire l'objet d'un renvoi sous cette section.

### Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q5B et Q5D

### Système, caractérisation et essai de la banque de cellules

Produire des renseignements sur le système de la banque de cellules, les activités de contrôle de la qualité et la stabilité des lignées cellulaires durant la production et l'entreposage (y compris les méthodes utilisées pour produire la banque de cellules principale et de travail), tel que décrit sous Q5B et Q5D. À ce titre, on peut également

inclure les renseignements suivants: détails des essais effectués sur toutes les banques de cellules, schéma du procédé pour l'obtention des banques de cellules accompagnés de détails sur la concentration des cellules, le volume et le nombre d'aliquotes préparées. En outre, on peut présenter un tableau récapitulatif des spécifications et des résultats de la caractérisation et des essais effectués sur les banques de cellules. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description des matériels source et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q5A, Q5B, Q5C, et Q5D

### 3.2.S.2.4 *Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires (nom, fabricant)*

#### Étapes critiques

Indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris données expérimentales) aux étapes critiques recensées sous 3.2.S.2.2 du procédé de fabrication pour s'assurer que le procédé est contrôlé. Cette information doit être détaillée.

Si des méthodes analytiques identiques sont utilisées pour le contrôle des étapes critiques, des intermédiaires et de la substance médicamenteuse, un renvoi doit être fait à 3.2.S.4.2 *Méthodes analytiques* et à 3.2.S.4.3 *Validation des méthodes analytiques*.

Présenter également un résumé des étapes de fabrication critiques, des contrôles effectués en cours de fabrication et des critères d'acceptation. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Sélection des étapes de fabrication, des contrôles de procédé et des critères d'acceptation; copier ce résumé dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires*: Sommaire des étapes de fabrication critiques.]

On doit également présenter une analyse des contrôles en cours de fabrication retenus pour chaque étape de fabrication critique et une justification des critères d'acceptation proposés. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Analyse de la sélection et de la justification des étapes de fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation.]

## Intermédiaires

Présenter des données détaillées sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé.

### Références:

#### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

Présenter des données détaillées sur la stabilité à l'appui des conditions d'entreposage des intermédiaires.

Présenter également un résumé de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des intermédiaires isolés durant le procédé. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Intermédiaires critiques; copier ce résumé dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: *Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires* : Intermédiaires critiques.]

### Références:

#### Ligne directrice de l'ICH:

- Q5C

### 3.2.S.2.5 *Validation et évaluation du procédé (nom, fabricant)*

Inclure les études de validation et d'évaluation du procédé pour le traitement aseptique et la stérilisation.

On doit produire suffisamment de données sur les études de validation et d'évaluation pour démontrer que le procédé de fabrication (y compris les étapes de retraitement) convient à l'usage prévu et pour corroborer la sélection des contrôles critiques du procédé (paramètres opérationnels et essais en cours de fabrication) ainsi que leurs limites pour les étapes critiques de la fabrication (p. ex. culture des cellules, récolte, purification et modification). L'information présentée dans le rapport de l'étude doit appuyer le processus de fabrication actuel proposé pour usage commercial, y compris les données démontrant l'uniformité de rendement et de production et le degré de pureté. Le rapport de l'étude de validation pour l'étendue de la réutilisation et de la régénération des colonnes et des membranes doit être présenté, y compris les résultats des essais en

cours de fabrication et les données des lots de fabrication pertinents, afin de démontrer l'uniformité de la qualité et de l'innocuité de la substance médicamenteuse durant la production. La pertinence de toute méthode de retraitement proposée décrite sous 3.2.S.2.2 et les critères de retraitement de tout intermédiaire ou de la substance médicamenteuse doivent faire l'objet d'une discussion. Si des adjuvants sont ajoutés à la substance médicamenteuse, on doit présenter de l'information et des données provenant de l'étude d'adsorption et de désorption.

Fournir également un résumé des études de validation et d'évaluation du procédé.  
[Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Description de la validation du procédé.]

Le plan de réalisation de l'étude doit être décrit et les résultats, l'analyse et les conclusions des études réalisées doivent être présentés. Les méthodes analytiques et la validation correspondante doivent faire l'objet de renvois (p. ex. 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) ou être présentées dans le cadre de la justification du choix des contrôles critiques du procédé et des critères d'acceptation.

Pour les étapes de fabrication visant à éliminer ou à inactiver les contaminants viraux, on doit produire l'information issue des études d'évaluation sous 3.2.A.2.

#### **Références:**

#### **Lignes directrices de Santé Canada:**

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)
- Directive sur la validation des procédés de nettoyage
- Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

#### **3.2.S.2.6 *Mise au point du procédé de fabrication (nom, fabricant)***

Indiquer l'historique de la mise au point du procédé de fabrication, tel que décrit sous 3.2.S.2.2. La description des changements apportés à la fabrication des lots de substance médicamenteuse utilisés à l'appui de la demande de commercialisation (p. ex. études non cliniques ou cliniques) doit inclure notamment les changements apportés au procédé ou à l'équipement critique. Tout changement doit être motivé. On doit indiquer les renseignements pertinents sur les lots de substance médicamenteuse fabriqués durant la mise au point, notamment le numéro de lot (et les numéros de lots de produit médicamenteux subséquents), la date de fabrication, l'échelle et l'utilisation (p. ex. stabilité, étude non clinique, matériel de référence) en rapport avec le changement.

L'importance de la modification doit être évaluée en fonction de son impact éventuel sur la qualité (p. ex. activité biologique, profil d'impuretés) de la substance médicamenteuse (ou de l'intermédiaire, au besoin). Pour les modifications de procédé qui sont jugées significatives, on doit produire les données d'essais analytiques comparatifs sur les lots de substance médicamenteuse pertinents afin de déterminer l'impact sur la qualité de la substance (voir Q6B pour plus de détails). On doit inclure une analyse sur les données, ainsi qu'une justification du choix des essais et de l'évaluation des résultats.

Les essais utilisés pour évaluer l'impact des modifications apportées à la fabrication sur la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux correspondant peuvent également comprendre les études non cliniques et cliniques. On doit inclure un renvoi à l'endroit où sont présentées ces études dans d'autres sections du Module 3 (p. ex. stabilité, contrôle de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux) ou dans d'autres modules de la présentation. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Sommaire des principaux changements apportés à la fabrication.]

Un renvoi doit être fait aux données de l'analyse des lots de substance médicamenteuse produites sous 3.2.S.4.4, aux données de l'analyse des lots des essais des contrôles en cours de fabrication produites sous 3.2.S.2.5 et aux données de l'analyse des lots sur les impuretés produites sous 3.2.S.3.2.

Il faut aussi fournir un bref sommaire des principaux changements apportés à la fabrication tout au long de la mise au point et les conclusions de l'évaluation utilisée quant à l'uniformité du produit. [Copier ce sommaire dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.2: Sommaire des principaux changements apportés à la fabrication.]

## Références:

### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B, Q9, Q10 and Q11

### 3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

#### 3.2.S.3.1 *Détermination de la structure et des autres caractéristiques (nom, fabricant)*

Pour le produit désiré et les substances liées au produit, fournir des détails sur la structure primaire, secondaire et supérieure, les formes post-traductionnelles (p. ex. glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques, s'il y a lieu.

Présenter une description résumée du produit désiré et des substances liées au produit ainsi qu'un résumé des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation, notamment structure primaire et supérieure et activité biologique. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.3: Description du produit désiré; copier ce résumé dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Caractérisation: *Détermination de la structure et des autres caractéristiques.*]

**Références:**

**Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

**3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)**

Produire les données sur les impuretés. On doit décrire toutes les impuretés éventuelles, y compris les produits de dégradation issus de la fabrication, de l'entreposage ou observés dans les lots utilisés pour l'étude de la stabilité, qu'elles aient été décelées ou non dans un lot. Les taux d'impuretés réelles observés (y compris les quantités trouvées dans les lots des études cliniques, toxicologiques et de biodisponibilité et les lots commerciaux proposés) doivent être indiqués, p. ex. à l'aide d'un tableau récapitulatif: [copier le tableau récapitulatif dans SGQ (Biotech) sous 2.3.S.3: Tableau récapitulatif des données; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Caractérisation: *Impuretés.*]

Impureté	Limite proposée	Utilisation des lots et n <sup>os</sup> de lot							
		Lots utilisés dans les études toxicologiques				Lots utilisés dans les études cliniques			
<b>Impuretés liées au produit</b>									
<b>TOTAL</b>									
<b>Impuretés liées au procédé</b>									
<b>Solvants résiduels</b>									

L'information doit également comprendre une analyse des résultats qui approchent ou dépassent les limites. On doit justifier le choix des essais utilisés, les limites proposées et leur qualification. On doit également justifier l'exclusion de tout essai d'impuretés des essais systématiques de mise en circulation en raison de leur présence à l'état de traces, s'il y a lieu. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.3: Méthode de qualification des taux d'impuretés.]

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q3C, Q5C, et Q6B

### 3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)

#### 3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)

On doit indiquer les spécifications de la substance médicamenteuse. Par exemple, les spécifications peuvent être présentées au moyen d'un tableau indiquant le numéro de référence de la spécification, sa date d'homologation, les paramètres d'essai, le type et le code de la méthode, la source et les limites d'acceptation à la mise en circulation, la date de péremption ou les deux. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Spécification de 3.2.S.4.1; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle de la substance médicamenteuse: *Spécification*: Spécification.]

L'étalon de la substance médicamenteuse (p. ex. Annexe B, étalon du fabricant ou étalon reconnu) déclaré par l'entreprise responsable des essais systématiques de mise en circulation doit être précisé. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Étalon déclaré de la substance médicamenteuse; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle de la substance médicamenteuse: *Spécification*: Étalon déclaré de la substance médicamenteuse.]

#### Références:

#### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B



### **3.2.S.4.2 Méthodes analytiques (nom, fabricant)**

Indiquer les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance médicamenteuse.

Produire également un sommaire des méthodes analytiques. (Celui-ci peut être combiné au résumé de la validation des méthodes analytiques (3.2.S.4.3) et au résumé de la justification des spécifications (3.2.S.4.5).) [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Sommaire des méthodes analytiques.]

#### **Références:**

#### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

### **3.2.S.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, fabricant)**

Présenter l'information sur la validation analytique, y compris les données expérimentales sur les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance médicamenteuse.

Produire également un résumé de la validation des méthodes analytiques. (Celui-ci peut être combiné au sommaire des méthodes analytiques (3.2.S.4.2) et à un résumé de la justification des spécifications (3.2.S.4.5).) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Sommaire de la validation.]

#### **Références:**

#### **Lignes directrices de l'ICH:**

- Q2 et Q6B

### **3.2.S.4.4 Analyses des lots (nom, fabricant)**

Présenter une description des lots et des données des analyses des lots. Cette description doit inclure le numéro de lot, l'échelle de production, la date de fabrication, l'établissement de production, le procédé de fabrication et l'usage prévu. On doit fournir une confirmation du fait que les données des analyses de lots produites dans la présentation ont été générées par la société responsable des essais systématiques de la

substance médicamenteuse. Si l'un des essais décrits sous 3.2.S.4.2 n'a pas été réalisé (et si les Certificats d'analyse n'ont pas été produits), l'information doit inclure une description des analyses incomplètes. Les résultats qui approchent ou dépassent les limites actuelles doivent être commentés. On doit mentionner tout changement apporté aux spécifications, aux méthodes d'essai, aux limites et à la validation, ainsi qu'une justification de ces modifications tout au long de l'historique de production. On doit décrire le système de numérotation des lots (s'il n'est pas intégralement décrit sous 3.2.S.2.2 Définition des lots et de l'échelle). [Copier le sommaire de cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

On doit également produire un tableau récapitulatif (ou une représentation graphique s'il y a lieu) des résultats (autres que les impuretés) des lots destinés aux études *in vivo* (bioéquivalence, étude clinique pivot) et des lots de production récents. Par exemple: [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

<b>Paramètres d'essai</b>	<b>Intervalle des résultats pour les lots des études <i>in vivo</i></b>	<b>Intervalle des résultats pour les lots de production récents</b>

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q3C, Q3D et Q6B

#### **3.2.S.4.5**      *Justification des spécifications (nom, fabricant)*

Présenter la justification des spécifications de la substance médicamenteuse.

On doit également fournir un résumé de la justification des spécifications de la substance médicamenteuse. (Celui-ci peut être combiné au sommaire des méthodes analytiques (3.2.S.4.2) et au résumé de la validation des méthodes analytiques (3.2.S.4.3).) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse: Sommaire de la justification des spécifications.]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q3C, Q3D et Q6B

#### 3.2.S.5 Étalons ou matériels de référence (nom, fabricant)

Fournir des renseignements sur les étalons ou les matériels de référence utilisés pour l'essai de la substance médicamenteuse. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.5.]

## Références:

### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

#### 3.2.S.6 Dispositif de fermeture des contenants (nom, fabricant)

Fournir une description des dispositifs de fermeture des contenants, en indiquant notamment le fournisseur, l'identité des matériaux de construction de chaque élément d'emballage primaire et les spécifications pertinentes. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (ainsi que les dimensions critiques, accompagnées de dessins s'il y a lieu). Cette description doit inclure l'information figurant sur les étiquettes. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.6.] On doit préciser les méthodes non officinales (avec validation) s'il y a lieu.

Pour les éléments non fonctionnels de l'emballage secondaire (p. ex. ceux qui ne procurent pas de protection additionnelle), fournir simplement un bref descriptif. Pour les composants de l'emballage secondaire fonctionnels, on doit fournir des renseignements supplémentaires.

Le caractère adéquat doit faire l'objet d'une discussion concernant, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance médicamenteuse, y compris la l'adsorption vers le contenant et l'absorption ainsi que l'aspect sécuritaire des matériaux de construction.

## Références:

### Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

### 3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

#### 3.2.S.7.1 *Sommaire et conclusions sur la stabilité (nom, fabricant)*

On doit résumer les types d'études effectuées, les protocoles utilisés et les résultats de ces études. Le résumé doit contenir les résultats, p. ex. ceux des études de dégradation forcée et des conditions de contrainte, ainsi que les conclusions concernant les conditions d'entreposage et la date de nouvel essai ou de péremption selon le cas. Pour plus de clarté, les "résultats" font référence aux conclusions des différentes études portant sur les conditions d'entreposage testées, le dispositif de fermeture des contenants, le numéro de lot, les postes d'essais effectués et proposés, les paramètres d'essai de l'étude et la fréquence des essais, les conditions recommandées de transport et de surveillance et les conditions d'entreposage recommandées ainsi que la date de nouvel essai ou de péremption selon le cas. [Copier cette information résumée dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.7: Sommaire des études; copier cette information résumée dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE: Stabilité: *Sommaire et conclusions sur la stabilité.*]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q1A, Q1B, Q5C, et Q6B

#### 3.2.S.7.2 *Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, fabricant)*

Présenter le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.7: Protocole de stabilité post-homologation.]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q1A, et Q5C

### 3.2.S.7.3 *Données sur la stabilité (nom, fabricant)*

Présenter les résultats des études de stabilité (p. ex. études de dégradation forcée et conditions de contrainte) dans un format approprié, p. ex. tableau, graphique ou texte. L'information sur les méthodes analytiques utilisées pour produire les données et la validation de ces méthodes doivent faire l'objet d'un renvoi aux autres sections du Module 3 qui contiennent cette information ou être incluses dans cette section, si l'information diffère de celle décrite sous 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.2 et 3.2.S.4.3. Toute analyse incomplète doit être expliquée.

Présenter également un tableau récapitulatif (avec représentation graphique, s'il y a lieu) des résultats des études de stabilité. [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.S.7: Tableau récapitulatif.]

#### **Références:**

#### **Lignes directrices de l'ICH:**

- Q1A, Q1B, Q1E, Q1F, Q2, Q5C, et Q6B

## 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (NOM, FORME POSOLOGIQUE)

### 3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, forme posologique)

Donner une description du produit médicamenteux et de sa composition. L'information doit inclure par exemple [copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.1]:

- Description de la forme posologique;
- Composition, c.-à-d. liste de tous les ingrédients de la forme posologique et de leur quantité par unité (y compris le volume supplémentaire, s'il y a lieu), la fonction des ingrédients et une référence à leurs normes de qualité (p. ex. monographie officinale ou spécifications du fabricant);
- Description<sup>2</sup> des diluants de reconstitution connexes;

---

<sup>2</sup> Lorsqu'un produit médicamenteux est fourni avec un diluant de reconstitution sans DIN, l'information sur le diluant doit être présentée dans une partie "P" distincte, selon le cas.

- Type de contenant et de dispositif de fermeture utilisé pour la forme posologique et le diluant de reconstitution connexe, s'il y a lieu.

**Références:**

**Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

**3.2.P.2 Mise au point pharmaceutique (nom, forme posologique)**

La section Mise au point pharmaceutique doit contenir l'information sur les études de mise au point réalisées pour établir que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le dispositif de fermeture des contenants, les attributs microbiologiques et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'usage spécifié dans la demande. Les études décrites ici sont distinctes des essais de contrôle systématique effectués conformément aux spécifications. De plus, on doit préciser et décrire dans cette section la formulation et les attributs du procédé (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, le rendement du produit et la qualité du produit médicamenteux.

Les données d'appui et les résultats d'études particulières ou les références documentaires peuvent être inclus dans la section Mise au point pharmaceutique ou y être annexés. Toute référence documentaire d'appui doit être présentée 3.3 RÉFÉRENCES DOCUMENTAIRES et les titres doivent faire l'objet d'un renvoi sous cette section. Les données d'appui additionnelles peuvent être renvoyées aux sections non cliniques ou cliniques pertinentes de la demande.

Outre ces renseignements détaillés, le requérant doit également envisager de présenter un résumé combiné de l'information et des données produites sous 3.2.P.2.1 à 3.2.P.2.6, sauf le tableau récapitulatif produit sous 3.2.P.2.2.1 sur la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et les lots visés. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.2: Analyse de l'information.]

**Références:**

**Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B, Q8, Q9, Q10

### **3.2.P.2.1. Constituants du produit médicamenteux (nom, forme posologique)**

#### **3.2.P.2.1.1 Substance médicamenteuse (nom, forme posologique)**

La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients énumérés sous 3.2.P.1 doit faire l'objet d'une analyse. Il en va de même pour les caractéristiques physico-chimiques clés (p. ex. teneur en eau, solubilité, répartition granulométrique, forme polymorphique ou à l'état solide) de la substance médicamenteuse susceptibles d'influencer le rendement du produit.

Pour les produits en association, la compatibilité mutuelle des substances médicamenteuses doit faire l'objet d'une analyse.

#### **3.2.P.2.1.2 Excipients (nom, forme posologique)**

Le choix des excipients (incluant les adjuvants) énumérés sous 3.2.P.1, leur concentration, leurs caractéristiques susceptibles d'influencer le rendement du produit doivent être motivés par rapport à leur fonction respective.

† On doit produire une confirmation du fait qu'aucun des ingrédients non médicaux (excipients) figurant dans le produit final n'est visé par une interdiction d'utilisation dans une drogue par la Loi sur les aliments et drogues et ses Règlements. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.2: confirmation.]

### **3.2.P.2.2 Produit médicamenteux (nom, forme posologique)**

#### **3.2.P.2.2.1 Mise au point de la formulation (nom, forme posologique)**

Produire un bref résumé décrivant la mise au point du produit médicamenteux, prenant en considération la voie d'administration et l'usage proposé. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation (c.-à-d. composition) décrites sous 3.2.P.1 doivent être motivées. Les résultats des études comparatives in vitro (p. ex. dissolution) ou des études comparatives in vivo (bioéquivalence) doivent faire l'objet d'une discussion s'il y a lieu, tant dans cette section que dans le Module 4.

On doit présenter un tableau récapitulatif de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et les lots visés. Par exemple: [copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.2: Tableau récapitulatif de la composition.]

Composition de la formulation ou n° de code	N° de lot	Concentration	Type d'étude utilisée

### 3.2.P.2.2.2 *Volume Supplémentaire (nom, forme posologique)*

Tout volume supplémentaire dans la formulation décrit sous 3.2.P.1 doit être justifié.

### 3.2.P.2.2.3 *Propriétés physico-chimiques et biologiques (nom, forme posologique)*

Tous les paramètres pertinents pour le rendement du produit médicamenteux, tels que pH, force ionique, dissolution, redispersion, reconstitution, répartition granulométrique, agrégation, polymorphisme, propriétés rhéologiques, activités biologiques ou activités et activités immunologiques doivent être mentionnés.

#### Références:

#### Ligne directrice de l'ICH:

- Q8

### 3.2.P.2.3 *Mise au point du procédé de fabrication (nom, forme posologique)*

Expliquer le choix et l'optimisation du procédé de fabrication décrit sous 3.2.P.3.3, et notamment ses aspects critiques. S'il y a lieu, on doit expliquer et justifier la méthode de stérilisation.

Commenter toute différence entre le procédé de fabrication utilisé pour obtenir les lots destinés aux études cliniques pivots et le procédé décrit sous 3.2.P.3.3 susceptible d'influencer le rendement du produit.

Renvoyer aux autres sections et modules où l'on peut trouver des données provenant d'études connexes, p. ex. les données de l'analyse des lots de produit médicamenteux produites sous 3.2.P.5.4, aux données de l'analyse des lots des essais des contrôles en cours de fabrication produites sous 3.2.P.3.5 et aux données de l'analyse des lots sur les impuretés produites sous 3.2.P.5.5.



### **3.2.P.2.4      *Dispositif de fermeture des contenants (nom, forme posologique)***

Le caractère adéquat du dispositif de fermeture des contenants (décrit sous 3.2.P.7) utilisé pour l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit médicamenteux doit faire l'objet d'une discussion, mentionnant notamment le choix des matériels, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériels de construction avec la forme posologique (y compris l'adsorption sur le contenant et l'absorption, ainsi que la transmission d'humidité ou de vapeur), la sécurité des matériaux (études de bouchage pour les flacons multidoses) et le rendement (notamment la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il fait partie intégrante du produit médicamenteux). On doit inclure dans l'analyse du choix des matériaux et de leur compatibilité un résumé des tests officinaux des constituants élastomères et des plastiques et de la stabilité du pH. Les résultats des études de compatibilité et ceux démontrant que le choix des matériaux est adéquat doivent être présentés.

#### **Références:**

##### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q8

##### **Ligne directrice de Santé Canada:**

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

### **3.2.P.2.5      *Caractéristiques microbiologiques (nom, forme posologique)***

S'il y a lieu, les caractéristiques microbiologiques de la forme posologique doivent faire l'objet d'une analyse comprenant, par exemple, la justification de la non-réalisation d'essai des limites microbiennes pour les produits non stériles et la sélection et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des agents conservateurs antimicrobiens (p. ex. flacons multidoses). Dans le cas des produits stériles, on doit aborder la question de l'intégrité du dispositif de fermeture des contenants pour prévenir la contamination microbienne. On doit indiquer le protocole expérimental et les résultats de tout essai sur l'efficacité antimicrobienne et des agents de conservation et de l'intégrité du système de fermeture des contenants.

### 3.2.P.2.6 *Compatibilité (nom, forme posologique)*

Préciser la compatibilité du produit médicamenteux avec les diluants de reconstitution ou les dispositifs d'administration (p. ex. précipitation de la substance médicamenteuse en solution, adsorption sur les dispositifs d'injection, stabilité) afin de fournir des renseignements appropriés pour l'étiquetage.

### 3.2.P.3 *Fabrication (nom, forme posologique)*

#### 3.2.P.3.1 *Fabricant(s) (nom, forme posologique)*

Indiquer les noms, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et répertorier chaque établissement ou installation de production proposé pour la fabrication et les essais. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3:

Renseignements sur le fabricant; copier cette information dans le DCIP (*drogues visées à l'Annexe D*) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: *Fabricant(s)*.]

#### 3.2.P.3.2 *Formule des lots (nom, forme posologique)*

Produire une formule de lots comprenant une liste de tous les ingrédients de la forme posologique devant être utilisés dans le procédé de fabrication, leur quantité par lot, y compris les volumes supplémentaires et une référence à leurs normes étalons de qualité. L'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux (production) doit être décrit dans la formule des lots. Produire un tableau récapitulatif de cette information. Par exemple: [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Information sur les formules des lots; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP (*drogues visées à l'Annexe D*) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: *Formule des lots*.]

<b>N° de formule principale ou code</b>		
<b>Date d'homologation de la formule principale</b>		
<b>Concentration (indiquée sur l'étiquette)</b>		
<b>Taille du lot (nombre d'unités posologiques)</b>		
<b>Ingrédient, étalon d'essai</b>	<b>Quantité par lot</b>	<b>Quantité par lot</b>
<b>TOTAL (s'il y a lieu)</b>		

### **3.2.P.3.3**      *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (nom, forme posologique)*

Produire un schéma indiquant les étapes du procédé et le point d'entrée des matériels. Les étapes critiques et les points où s'effectuent les contrôles en cours de fabrication, les essais intermédiaires ou les contrôles du produit final doivent être mentionnés. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication.*]

Produire également une description narrative du procédé de fabrication, y compris de l'emballage, représentant la séquence des étapes en cause et l'échelle de production. Les technologies ou les procédés nouveaux et les opérations d'emballage qui influent directement sur la qualité des produits doivent être décrits de manière plus détaillée. L'équipement doit être identifié au moins par type (mélangeur par culbutage, homogénéisateur en ligne) et par capacité de travail, au besoin. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Pour chaque étape du procédé, on doit mentionner les paramètres appropriés, notamment temps, température ou pH. Les valeurs numériques associées peuvent être présentées sous forme d'intervalles théoriques. Les intervalles numériques pour les étapes critiques doivent être justifiés dans la section 3.2.P.3.4. Dans certains cas, on doit mentionner les conditions ambiantes (p. ex. faible humidité pour un produit effervescent). [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Les propositions de retraitement des matériels doivent être justifiées. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Description du procédé de fabrication et des contrôles.] Les données présentées à l'appui de cette justification doivent faire l'objet d'un renvoi à 3.2.P.3.5 ou être présentées dans cette section (3.2.P.3.3).

De plus, voir 3.2.A.1 pour les installations, s'il y a lieu.

#### **Références:**

#### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

## Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

### **3.2.P.3.4**      *Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires (nom, forme posologique)*

#### Étapes critiques

Indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) utilisés dans les étapes critiques répertoriées sous 3.2.P.3.3 du procédé de fabrication, pour assurer le contrôle du procédé. Cette information doit être détaillée.

Si des méthodes analytiques identiques sont utilisées pour le contrôle d'étapes critiques, d'intermédiaires, d'excipients et du produit médicamenteux, on doit faire un renvoi à 3.2.P.4.2 *Méthodes analytiques* et à 3.2.P.4.3 *Validation des méthodes analytiques* pour le contrôle des excipients et à 3.2.P.5.2 *Méthodes analytiques* et à 3.2.P.5.3 *Validation des méthodes analytiques* pour le contrôle du produit médicamenteux.

Présenter également un résumé des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication effectués et des critères d'acceptation. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Sélection des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation; copier ce résumé dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: *Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires*: Sommaire des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation.]

Joindre également une analyse des contrôles du procédé retenus pour chaque étape de fabrication critique et une justification des critères d'acceptation proposés. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Discussion du choix et de la justification des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation.]

#### Intermédiaires

Fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés aux différentes étapes du procédé. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Répertoire des intermédiaires critiques du procédé; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: *Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires*: répertoire des intermédiaires critiques du procédé.]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q2 et Q6B

### **3.2.P.3.5 Validation et évaluation du procédé (nom, forme posologique)**

Indiquer la description, la documentation et les résultats des études de validation et d'évaluation pour les essais critiques utilisés dans le procédé de fabrication (p. ex. validation du procédé de stérilisation ou du traitement ou du remplissage aseptique). L'évaluation de la sécurité virologique doit être fournie sous 3.2.A.2 au besoin.

L'information présentée dans le rapport d'étude doit appuyer le procédé de fabrication actuel proposé pour l'usage commercial, notamment les résultats des essais en cours de fabrication et les données issues des lots de fabrication pertinents, afin d'établir l'uniformité du rendement et de la production et le degré de pureté. Le rapport de l'étude de validation relatif au degré de réutilisation et à l'intégrité des membranes doit être présenté, y compris les données visant à démontrer l'uniformité de la qualité et de l'innocuité du produit médicamenteux.

Le caractère adéquat de toute méthode de retraitement proposée décrite sous 3.2.P.3.3 et les critères de retraitement de tout intermédiaire de la substance médicamenteuse doivent être motivés.

Si des adjuvants sont ajoutés au produit médicamenteux, on doit présenter de l'information et des données issues de l'étude d'adsorption et de désorption.

Fournir également un résumé des études de validation et d'évaluation du procédé.  
[Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.3: Description de la validation du procédé.]

## Références:

### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

## Lignes directrices de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)
- Directive sur la validation des procédés de nettoyage
- Validation de procédés: procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques
- Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

### 3.2.P.4            **Contrôle des excipients (nom, forme posologique)**

#### 3.2.P.4.1        *Spécifications (nom, forme posologique)*

Indiquer les spécifications des excipients. [Copier les spécifications des excipients dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.4: Contrôle des excipients.]

Pour tout excipient (non nouveau) non officinal (ou adjuvant) pour lequel des renseignements détaillés sont nécessaires pour corroborer sa qualité, son innocuité, son usage adéquat et son "approuvabilité", cette information doit être produite sous 3.2.A.3 conformément au format CTD pour la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux, avec un renvoi à 3.2.A.3 ou aux données d'appui sur l'innocuité (détails des études non cliniques et cliniques dans les Modules 4 et 5) dans cette section. De plus, s'il y a lieu, un renvoi doit être fait à une fiche maîtresse (FM) ou à d'un dossier d'établissement dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information au nom du fournisseur doit être produite au Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les instructions régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

#### Références:

#### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

#### 3.2.P.4.2        *Méthodes analytiques (nom, forme posologique)*

Indiquer, s'il y a lieu, les méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients, notamment celles servant à l'essai des excipients d'origine humaine ou animale et les excipients nouveaux.

- † Joindre également une justification des méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients non visés par l'Annexe B (c.-à-d. non officinaux) et des excipients nouveaux.

**Références:**

**Lignes directrices de l'ICH:**

- Q2 et Q6B

**3.2.P.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, forme posologique)**

Joindre s'il y a lieu l'information sur la validation analytique, notamment les données expérimentales, des méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients.

- † p. ex. pour les excipients non visés à l'Annexe B (c.-à-d. non officinaux) et les ingrédients de l'Annexe B ainsi que les essais supplémentaires non requis par la monographie.

**Références:**

**Lignes directrices de l'ICH:**

- Q2 et Q6B

**3.2.P.4.4 Justification des spécifications (nom, forme posologique)**

Fournir s'il y a lieu une justification des spécifications des excipients proposés.

- † p. ex. pour les excipients non visés à l'Annexe B (c.-à-d. non officinaux) et les excipients nouveaux. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.4: Contrôle des excipients.]

**Références:**

**Lignes directrices de l'ICH:**

- Q3C et Q6B

**3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme posologique)**

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, fournir de l'information sur les agents externes (p. ex. sources, spécifications; description des essais effectués; données sur

l'innocuité virale). (Détails sous 3.2.A.2). Cette information doit également inclure le pays d'origine, le fabricant, la méthode de fabrication, les contrôles microbiologiques effectués de même que démontrer la pertinence de l'utilisation du ou des excipients.

Produire également un tableau récapitulatif des excipients d'origine humaine ou animale utilisés, mentionnant notamment la source, le pays d'origine, le fabricant et une brève description de la pertinence de leur utilisation d'après les contrôles évalués (p. ex. historique, essais, sélection). Par exemple: [copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.4: Contrôle des excipients; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle des excipients: Excipients d'origine humaine ou animale.]

Excipient	Source biologique	Pays d'origine	Fabricant	Usage adéquat

† Pour tout excipient d'origine humaine ou animale qui est un produit médicamenteux en tant que tel et qui est couramment homologué pour fins de commercialisation au Canada, présenter dans cette section une brève description de ses qualités, son innocuité et son usage ainsi qu'une confirmation du fait que c'est un excipient homologué.

Pour tout excipient d'origine humaine ou animale qui n'est pas actuellement homologué pour fins de commercialisation au Canada, produire les données détaillées sur la qualité nécessaires pour corroborer sa qualité, son innocuité, son usage adéquat et son « approuvabilité » sous 3.2.A.3 conformément au format CTD de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, avec un renvoi à 3.2.A.3 dans cette section. De plus, s'il y a lieu, un renvoi à une FM ou à un dossier d'établissement doit être fait et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada d'examiner cette information au nom du fournisseur doit être produite dans le Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les instructions régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q5A, Q5D, et Q6B



## Lignes directrices de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)
- Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives
- PIC/S Annexe 1: Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement

### 3.2.P.4.6 *Excipients nouveaux (nom, forme posologique)*

Pour les excipients (y compris les adjuvants) utilisés pour la première fois dans un produit médicamenteux ou par une nouvelle voie d'administration, produire les détails complets sur la fabrication (comprenant le fabricant), la caractérisation et les contrôles, avec renvois aux données d'appui sur l'innocuité (détails des études non cliniques et cliniques dans les Modules 4 et 5), conformément au format CTD de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux. (Détails sous 3.2.A.3.)

- † Pour tout excipient actuellement homologué pour fins de commercialisation au Canada et qui est utilisé pour la première fois dans un produit médicamenteux ou par une nouvelle voie d'administration, présenter dans cette section une brève description de sa qualité, ainsi que des renseignements détaillés sur son innocuité et son utilisation ainsi qu'une confirmation du fait que c'est un excipient homologué.

Pour tout nouvel excipient qui n'est actuellement pas homologué pour fins de commercialisation au Canada, produire les données détaillées sur la qualité nécessaires pour corroborer sa qualité, son innocuité, son usage adéquat et son "approuvabilité" sous 3.2.A.3 conformément au format CTD de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, avec un renvoi à 3.2.A.3 dans cette section. De plus, s'il y a lieu, un renvoi à une FM ou à un dossier d'établissement doit être fait et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada d'examiner cette information au nom du fournisseur doit être produite dans le Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les instructions régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

- † Produire également un résumé des nouveaux excipients utilisés, indiquant notamment la source, le fabricant et une brève discussion de leur utilisation approprié d'après les contrôles évalués (p. ex. historique, essais). [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.4: Contrôle des excipients.]

## Références:

### Lignes directrices de Santé Canada:

- Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives
- PIC/S Annexe 1: Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement

### 3.2.P.5 Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme posologique)

#### 3.2.P.5.1 *Spécifications (nom, forme posologique)*

Présenter les spécifications du produit médicamenteux, c.-à-d. celles utilisées par l'entreprise responsable des essais systématiques de mise en circulation et des essais de stabilité post-commercialisation. Les spécifications peuvent être présentées, par exemple, à l'aide d'un tableau indiquant numéro de référence, date d'homologation, paramètres d'essai, type de méthode, code de méthode, source et limites d'acceptation à la mise en circulation, date de péremption ou les deux. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Spécifications de 3.2.P.5.1; Copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle du produit médicamenteux: *Spécifications*: Spécifications pour le produit médicamenteux.]

L'étalon du produit médicamenteux (p. ex. Annexe B, fabricant, reconnu) déclaré par la société responsable des essais systématiques de mise en circulation et des essais de stabilité post-homologation doit être précisé. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Étalon du produit médicamenteux déclaré; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle du produit médicamenteux: *Spécifications*: Étalon du produit médicamenteux déclaré.]

## Références:

### Ligne directrice de l'ICH:

- Q6B

#### 3.2.P.5.2 *Méthodes analytiques (nom, forme posologique)*

Décrire en détail les méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux.

Présenter également un résumé des méthodes analytiques. (Celui-ci peut être combiné au résumé de la validation des méthodes analytiques (3.2.P.5.3), à un résumé de la caractérisation des impuretés (3.2.P.5.5) et à un résumé de la justification des

spécifications du produit médicamenteux (3.2.P.5.6.) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Sommaire des méthodes analytiques.]

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q2 et Q6B

### **3.2.P.5.3      *Validation des méthodes analytiques (nom, forme posologique)***

Fournir des renseignements sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, des méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux.

Fournir également un résumé de la validation des méthodes analytiques. (Celui-ci peut être combiné au Sommaire des méthodes analytiques (3.2.P.5.2), à un résumé de la caractérisation des impuretés (3.2.P.5.5) et à un résumé de la justification des spécifications du produit médicamenteux (3.2.P.5.6.) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Sommaire de la validation.]

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q2 et Q6B

### **3.2.P.5.4      *Analyses des lots (nom, forme posologique)***

Fournir une description des lots et les résultats des analyses des lots. Cette information doit inclure: une description de tout écart par rapport à la formule principale ou de toute anomalie observée durant la production d'un lot; une description des analyses incomplètes, le cas échéant, si les essais décrits sous 3.2.P.5.2 n'ont pas été effectués (et si les certificats d'analyse n'ont pas été produits); un sommaire de tout changement apporté aux spécifications (méthodes analytiques et validation, au besoin) et une justification de ces changements tout au long de l'historique de production. Tous les résultats, y compris ceux qui approchent ou dépassent les limites actuelles, doivent être commentés. Fournir une description du système de numérotation des lots pour le produit médicamenteux (s'il n'est pas intégralement décrit sous 3.2.S.2.2 *Définition des lots et de l'échelle*). [Copier le résumé de cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

Produire un tableau récapitulatif (ou une représentation graphique selon le cas) des résultats (autres que les impuretés) des lots destinés aux études *in vivo* (bioéquivalence, étude clinique pivot) et aux lots de production récents. Par exemple: [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

Paramètres d'essai	Intervalle des résultats pour les lots des études <i>in vivo</i> (nombre total de lots)	Intervalle des résultats pour les lots de production récents (nombre total de lots)

Références:

Lignes directrices de l'ICH:

- Q3C et Q6B

### 3.2.P.5.5 *Caractérisation des impuretés (nom, forme posologique)*

Fournir des renseignements détaillés sur la caractérisation des impuretés (y compris les produits de dégradation issus de la fabrication, de l'entreposage ou décelés dans les lots des études de stabilité) et mentionner les taux d'impuretés réels décelés (y compris les quantités observées dans les lots des études cliniques, toxicologiques et de biodisponibilité et les lots commerciaux proposés), p. ex. à l'aide d'un tableau récapitulatif, s'ils ne figurent pas sous 3.2.S.3.2 *Impuretés*.

L'information doit également comprendre une analyse des résultats qui approchent ou dépassent les limites. Justifier le choix des tests utilisés, les limites proposées et leur qualification. Justifier également l'exclusion de tout essai d'impuretés des essais systématiques de mise en circulation en raison de leur présence à l'état de traces, s'il y a lieu.

Produire également un résumé de la caractérisation des impuretés (présentée sous 3.2.P.5.5 ou 3.2.S.3.2). (Celui-ci peut être combiné au Sommaire des méthodes analytiques (3.2.P.5.2), à la validation des méthodes analytiques (3.2.P.5.3) et à un résumé de la spécification du produit médicamenteux (3.2.P.5.6).) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Caractérisation des impuretés.]

Références:

Lignes directrices de l'ICH:

- Q5C et Q6B

### **3.2.P.5.6**      *Justification des spécifications (nom, forme posologique)*

Fournir une justification des spécifications du produit médicamenteux proposé.

Fournir également un sommaire de la justification des spécifications du produit médicamenteux. (Celui-ci peut être combiné au Sommaire des méthodes analytiques (3.2.P.5.2), à la validation des méthodes analytiques (3.2.P.5.3) et à un résumé de la caractérisation des impuretés (3.2.P.5.5).) [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.5: Sommaire de la justification des spécifications.]

#### **Références:**

##### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

### **3.2.P.6**      **Matériels ou étalons de référence (nom, forme posologique)**

Fournir des renseignements sur les matériels ou les étalons de référence utilisés pour l'essai du produit médicamenteux, s'ils ne figurent pas sous 3.2.S.5 Matériels ou étalons de référence. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.6.]

#### **Références:**

##### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q6B

### **3.2.P.7**      **Dispositif de fermeture des contenants (nom, forme posologique)**

Présenter une description des dispositifs de fermeture des contenants, comprenant le nom des fournisseurs, l'identité des matériels de construction de chaque constituant de l'emballage primaire et ses spécifications. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques, avec des dessins s'il y a lieu). [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.7; copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: Dispositif de fermeture des contenants.]

S'il y a lieu, inclure les méthodes non officielles (avec validation).

Pour les constituants de l'emballage secondaire non fonctionnels (p. ex. ceux qui ne servent ni à une protection additionnelle ni à l'administration du produit). Pour les constituants de l'emballage secondaire fonctionnels des informations additionnelles doivent être inclus.

Des renseignements sur leur pertinence doivent être présentés sous 3.2.P.2.

#### Références:

#### Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

### 3.2.P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

#### 3.2.P.8.1 *Sommaire et conclusion sur la stabilité (nom, forme posologique)*

Résumer les types d'études effectuées, les protocoles employés et les résultats obtenus. Le résumé doit inclure, par exemple, les conclusions quant aux conditions d'entreposage et à la durée de vie et, au besoin, aux conditions d'entreposage et à la durée de vie durant l'utilisation. Pour plus de clarté, les « résultats » se rapportent aux conclusions des différentes études sur les conditions d'entreposage mises à l'essai, le dispositif de fermeture des contenants s'il est différent de celui décrit sous 3.2.P.7 et l'orientation, le numéro de lot, la concentration des lots, les postes d'essais réalisés et proposés, les paramètres d'essais de l'étude et la fréquence des essais, les conditions recommandées de transport et de surveillance et les conditions d'entreposage proposées ainsi que la date de nouvel essai ou de péremption, selon le cas. [Copier cette information résumée dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.8: Sommaire des études réalisées; copier cette information résumée dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: Stabilité: *Sommaire et conclusion sur la stabilité.*]

#### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q1A, Q1B, Q5C, et Q6B

#### 3.2.P.8.2 *Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme posologique)*

Produire le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.P.8: Protocole de stabilité post-homologation; Copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX: Stabilité: *Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.*]

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q1A et Q5C

### Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

#### **3.2.P.8.3      *Données sur la stabilité (nom, forme posologique)***

Présenter les résultats des études de stabilité dans un format approprié (p. ex. tableau, graphique, texte). Inclure l'information sur les méthodes analytiques utilisées pour produire les données et sur la validation de ces méthodes. Toute analyse incomplète doit être expliquée.

Produire également un tableau récapitulatif (avec représentation graphique, s'il y a lieu) des résultats des études de stabilité. [Copier le tableau récapitulatif dans le *SGQ (Biotech)* sous 2.3.P.8: Tableau récapitulatif.]

Les renseignements sur la caractérisation des impuretés se trouvent sous 3.2.P.5.5.

## Références:

### Lignes directrices de l'ICH:

- Q1A, Q1B, Q1E, Q1F, Q2, Q5C, et Q6B

### Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

## 3.2.A ANNEXES

### **3.2.A.1      Installations et équipement (nom, fabricant)**

Présenter un schéma du procédé de fabrication comprenant les mouvements des matières premières, du personnel, des déchets et des intermédiaires entre les différentes

zones de fabrication. Fournir des renseignements sur les zones ou les locaux adjacents susceptibles de constituer une préoccupation pour le maintien de l'intégrité du produit (p. ex. suite de locaux spécialisée ou multi-usage).

Inclure l'information sur tous les produits en développement ou approuvés, fabriqués ou manipulés dans les mêmes aires que le produit du requérant. [Copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous A ANNEXES: Installations et équipement.]

Présenter une description résumée de l'équipement en contact avec le produit et son utilisation (spécialisé ou multi-usage, étapes de fabrication où il est utilisé). Inclure s'il y a lieu l'information sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et l'entreposage de l'équipement et des matériels spécifiés.

Présenter des renseignements sur les méthodes (p. ex. calendrier de nettoyage et de production) et les caractéristiques de conception de l'installation (p. ex. classification des aires) pour prévenir la contamination ou la contamination croisée des zones et de l'équipement où se déroulent les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication du produit.

Si le produit est soit fabriqué chez l'animal, soit extrait de l'animal ou si des animaux sont utilisés dans l'essai du produit et sont logés dans l'installation, produire également des renseignements sur les méthodes de quarantaine des animaux, la séparation des aires où les procédures sur les animaux se déroulent et la confirmation d'un programme de surveillance.

Produire également un sommaire de toute l'information sur les installations et l'équipement dans cette section. [Copier ce sommaire dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.1.]

#### **Références:**

#### **Lignes directrices de Santé Canada:**

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)
- Directive sur la validation des procédés de nettoyage
- Validation de procédés: procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques
- PIC/S Annexe 1: Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement



### 3.2.A.2 Évaluation de l'absence d'agents fortuits (nom, forme posologique, fabricant)

Présenter dans cette section l'information évaluant le risque à l'égard d'une contamination éventuelle par des agents fortuits.

#### **Pour les agents fortuits non viraux:**

Fournir des renseignements détaillés concernant le contrôle régulier des agents fortuits tels que les bactéries, les mycoplasmes et les champignons par l'utilisation de procédures analytiques bien établies (ex: pharmacopée) dans les sections appropriées des Modules 3.2.S et 3.2.P. Si des procédures analytiques autres que celles bien établies (ex: pharmacopée) sont utilisées, des renseignements plus détaillés concernant ces procédures analytiques devraient être inclus dans les Modules 3.2.S et 3.2.P.

Concernant les agents fortuits non viraux tels que les agents responsable de l'encéphalopathie spongiforme transmissible et les prions, des renseignements détaillés devraient être présentés sous 3.2.A.2.

Fournir des renseignements détaillés sur l'évitement et le contrôle des agents fortuits non viraux (p. ex. agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible et les prions). Cette information peut inclure, par exemple, la certification et l'essai des matières premières et des excipients et le contrôle du procédé de production, selon les matériels, le procédé et l'agent.

Présenter également un sommaire des mesures utilisées pour éviter et contrôler les agents fortuits non viraux durant la production. [Copier ce sommaire dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Discussion sur les mesures.]

#### **Références:**

#### **Lignes directrices de l'ICH:**

- Q5A, Q5D, et Q6B

#### **Pour les agents fortuits viraux:**

Fournir dans cette section des renseignements détaillés sur les études d'évaluation de l'innocuité virale. Les études d'évaluation virale doivent démontrer que les matériels utilisés dans la production sont jugés sûrs et que les approches utilisées pour mettre à l'épreuve, évaluer et éliminer les risques éventuels durant la fabrication sont adéquates. Pour plus de détails, le requérant doit se référer à Q5A, Q5D et Q6B.

Présenter également un sommaire des mesures utilisées pour mettre à l'épreuve, évaluer et éliminer les risques éventuels d'agents fortuits viraux durant la production. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Discussion sur les mesures.]

### Matériels d'origine biologique

Fournir les renseignements essentiels pour évaluer la sécurité virologique des matériels d'origine animale ou humaine (p. ex. liquides organiques, tissus, organes, lignées cellulaires). (Voir les données connexes sous 3.2.S.2.3 et 3.2.P.4.5). Pour les lignées cellulaires, fournir également des renseignements sur la sélection, les essais et l'évaluation de l'innocuité relativement à la contamination virale possible des cellules et la qualification virale des banques de cellules. (Voir les renseignements connexes sous 3.2.S.2.3).

Présenter également un résumé des mesures utilisées pour sélectionner, mettre à l'épreuve, évaluer et éliminer les risques possibles associés à des agents fortuits viraux dans tout matériel d'origine animale ou humaine utilisé. On peut également inclure un tableau récapitulatif de l'utilisation des matières premières biologiques décrites sous 3.2.S.2.3 et des excipients d'origine humaine ou animale décrits sous 3.2.P.4.5. Par exemple: [Copier ce sommaire dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Analyse sur les mesures.]

<b>Matière première biologique</b>	<b>Source biologique</b>	<b>Pays d'origine</b>	<b>Fabricant</b>	<b>Étape</b>	<b>Usage</b>

### Références:

#### Lignes directrices de l'ICH:

- Q5A et Q5D

#### Ligne directrice de Santé Canada:

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)

### Essais aux stades de production appropriés

Justifier la sélection des essais virologiques effectués durant la fabrication (p. ex. sur le substrat cellulaire, le produit en vrac non traité ou essai après clairance virale). Préciser le type d'essai, sa sensibilité et sa spécificité, s'il y a lieu, et sa fréquence. Donner les résultats des essais visant à confirmer, à un stade de la fabrication approprié, que le

produit est exempt de contamination virale. L'information du rapport d'étude doit être fournie de manière détaillée. (Voir les renseignements connexes sous 3.2.S.2.4 et 3.2.P.3.4 ).

Présenter également un bref résumé des essais virologiques effectués durant la fabrication (p. ex. sur le substrat cellulaire, le produit en vrac non traité ou essai après clairance virale), préciser à quelles étapes critiques ils ont été réalisés et les intermédiaires ainsi que la conclusion des résultats des essais. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Discussion sur les mesures.]

### **Essai virologique du produit en vrac non traité**

Conformément à Q5A et Q6B, on doit inclure les résultats des essais virologiques sur le produit en vrac non traité. L'information du rapport d'étude doit être fournie de manière détaillée.

Produire également un bref résumé des essais virologiques effectués sur le produit en vrac non traité et de la conclusion des résultats des essais. [Copier ce résumé dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Discussion sur les mesures.]

### **Références:**

#### **Lignes directrices de l'ICH:**

- Q5A et Q6B

### **Études de la clairance virale**

Conformément à Q5A, on doit présenter la justification et le plan d'action de l'évaluation de la clairance virale et les résultats et l'évaluation des études de clairance virale. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Analyse sur les mesures.] Les données présentées peuvent notamment démontrer la validité du modèle à échelle réduite comparativement au procédé à l'échelle de la commercialisation; la pertinence des méthodes d'inactivation ou d'élimination virale sur l'équipement et les matériels de fabrication; et les étapes de fabrication qui permettent d'éliminer ou d'inactiver les virus. L'information du rapport d'étude doit être fournie de manière détaillée et comprendre une description de l'intervalle opérationnel des paramètres critiques utilisés dans les études à échelle réduite comparativement à ceux utilisés dans la production à échelle commerciale. (Voir les renseignements connexes sous 3.2.S.2.5 et 3.2.P.3.5).

### **Références:**

#### **Ligne directrice de l'ICH:**

- Q5A

Présenter également un tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale. Par exemple: [copier ce tableau récapitulatif dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Tableau récapitulatif des facteurs de réduction; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous A ANNEXES: Évaluation de l'innocuité des agents fortuits: Tableau récapitulatif des facteurs de réduction.]

Intermédiaire (étape)	Facteur de réduction - log10				
	Virus cible ou modèle "A" testé	Virus cible ou modèle "B" testé	Virus cible ou modèle "C" testé	Virus cible ou modèle "D" testé	Virus cible ou modèle "E" testé
<b>Facteur de réduction total log10</b>					

Présenter également le calcul du nombre de particules par dose estimé s'il y a lieu. [Copier cette information dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.2: Calcul du nombre estimé de particules/dose; Copier cette information dans le DCIP (drogues visées à l'Annexe D) sous A ANNEXES: Évaluation de l'innocuité des agents externes: Calcul du nombre estimé de particules/dose.]

### 3.2.A.3 Excipients (nom, forme posologique)

Toute information non résumée sur la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux nécessaire pour corroborer la qualité, l'innocuité, son usage adéquat et l'« approuvabilité » de tout nouvel excipient, de tout excipient non officinal (non nouveau) et de tout excipient d'origine humaine ou animale doit être présentée sous 3.2.A.3. (Voir les renseignements connexes sous 3.2.P.4.5 et/ ou 3.2.P.4.6.)

Présenter un résumé des excipients décrits sous 3.2.A.3, incluant leur usage ainsi qu'une analyse de leurs risques éventuels. [Copier ce résumé des excipients décrits sous 3.2.A.3, de leur usage et l'analyse sur leurs risques éventuels dans le SGQ (Biotech) sous 2.3.A.3: Excipients.]

## 3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

Toute information additionnelle sur la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux propre à chaque région doit être présentée sous 3.2.R. Pour plus de détails, les requérants doivent consulter les instructions régionales appropriées et les autorités compétentes.

### 3.2.R.1 Documentation de production (pour le Canada)

#### 3.2.R.1.1 *Registre de lots de fabrication (nom, forme posologique, fabricant)*

Produire les registres de lots de fabrication pour 3 à 5 lots consécutifs substance médicamenteuse et de produit médicamenteux fabriqués dans chaque centre ou installation de production.

Les registres vierges ne doivent être soumis que lorsqu'ils sont différents des registres de lots de fabrication. Dans ces circonstances, fournir un résumé des divergences et les raisons justifiant les différences.

#### 3.2.R.2 Matériels médicaux (pour le Canada) (nom, forme posologique)

Si un produit médicamenteux est fourni avec un matériel médical, on doit donner une description du matériel, y compris son application, son fabricant et la confirmation du fait qu'il a été déclaré conforme ou que son utilisation a été homologuée par le Bureau des instruments médicaux du Canada.

#### 3.2.R.3 Documentation de mise en circulation des lots (pour le Canada) (nom, forme posologique, fabricant)

Présenter le format du protocole d'essai proposé pour la mise en circulation, y compris le certificat d'analyse de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux et le certificat d'innocuité pour tout excipient biologique utilisé, au besoin (p. ex. certificat du plasma). La documentation doit inclure les nom et titre du responsable investi de l'autorité de signature pour la mise en circulation du lot.

### 3.3 RÉFÉRENCES DOCUMENTAIRES

Les principales publications doivent être citées, au besoin.

Fin de la "Directive sur le Module 3: Qualité (Biotech)"

### 2.4 Autres renseignements

Pour soutenir encore davantage l'homologation des présentations de drogues, en vertu de l'article C.08.004 et du paragraphe C.08.002(3) du Règlement sur les aliments et drogues, le demandeur pourrait être invité à soumettre les protocoles d'essai et les échantillons et / ou les matériels attestant l'uniformité du produit médicamenteux au DPBTG pour essai et évaluation durant le processus d'examen des **PDN et des DINB ainsi que pour les S/PDN et les PM**, au besoin, selon les changements.

**Pour les DEC et les DEC-M (selon le cas) spécifiquement pour les vaccins**, produire également les échantillons utilisés lors des essais cliniques pour l'essai et l'évaluation durant le processus d'examen. Pour les autres DEC et DEC-M, il peut être nécessaire de reproduire les échantillons des essais cliniques sur demande du BAR, du CEPB ou du CEPRB; cependant, en général, le requérant doit produire séparément une formule FAX-BACK dûment remplie pour le lot utilisé pour l'essai clinique à la fin du processus d'examen ou après réception d'une lettre de non-objection et avant qu'un lot clinique puisse être utilisé.

Lorsque des renseignements additionnels sont nécessaires, p. ex. le nombre de fioles d'échantillon requis pour l'essai, le requérant doit consulter le BAR, le CEPB ou le CEPRB.

Durant le processus d'examen des PDN et des DINB, ainsi que des S/PDN (et des PM), au besoin selon les changements, d'autres renseignements pour l'évaluation sur place pré-homologation (p. ex. calendrier de production) doivent être produits à la demande du BAR, du CEPB ou du CEPRB.

#### Références:

#### Lignes directrices de Santé Canada:

- 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)
- Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilités des manufacturiers, des emballeurs/ étiqueteurs, des distributeurs et des importateurs de médicaments

## 3 Documents de référence

Les listes de documents de référence présentées ci-après visent à aider à repérer les directives et les modèles devant être pris en considération pour préparer le volet des données sur la qualité d'une présentation de drogue. Ces listes ne sont pas nécessairement exhaustives ou à jour.

### 3.1 Lignes directrices de l'ICH sur la qualité ou multidisciplinaires

Q1A	Essais de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteux
Q1B	Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteux
Q1C	Essais de stabilité: exigences relatives aux nouvelles formes posologiques
Q1E	Évaluation des données de stabilité
Q1F	Ensemble des données de stabilité pour l'homologation dans les zones climatiques III et IV

Q2	Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie Q3C	Impuretés: Directive sur les solvants résiduels
Q3D	Directive concernant les impuretés élémentaires	
Q5A	Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale	
Q5B	Qualité des produits issus de la biotechnologie: analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN-r	
Q5C	Qualité des produits issus de la biotechnologie: évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie	
Q5D	Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie	
Q6B	Méthodes analytiques et critères d'homologation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie	
Q8	Développement Pharmaceutique	
Q9	Gestion des risques liés à la qualité	
Q10	Système qualité pharmaceutique	
Q11	Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques)	
M4	"Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use"	
M4Q	"The Common Technical Document- Module 2.3: Quality Overall Summary (QOS); Module 3: Quality"	
M4Q Q&A	"The Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues"	

## 3.2 Lignes directrices et modèles de Santé Canada

### 3.2.1 Lignes directrices générales

- Lignes directrices concernant les demandes d'essai clinique
- Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)

### 3.2.2 Lignes directrices générales sur la qualité

- Bonnes pratiques de fabrication
- Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques
- Directive sur la validation des procédés de nettoyage

- Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilités des manufacturiers, des emballeurs/étiqueteurs, des distributeurs et des importateurs de médicaments
- Fiches maîtresses de produit (FM) - Procédures et exigences administratives
- PIC/S Annexe 1: Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement
- Validation de procédés: procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques
- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité

### 3.2.3 Lignes directrices sur la qualité spécifiques aux produits biologiques

- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques)
- 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)

### 3.2.4 Modèles spécifiques à la qualité des produits biologiques

- Document certifié d'information sur le produit (DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D))