



Health
Canada

Santé
Canada

Ligne directrice à l'intention de l'industrie Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biothérapeutiques et sanguins

Date d'adoption	2004-05-25
Date d'entrée en vigueur	2004-05-25
Date de révision	2024-04-29



Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. Il s'assure que des services de santé de grande qualité sont accessibles, 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: Conventional Biotherapeutic and Blood Products

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél. : 613 957-2991
Sans frais : 1 866 225-0709
Télécopieur : 613 941-5366
Téléimprimeur : 1 800 465-7735
Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi en Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2024
Date de publication : avril 2024

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

N° de catalogue : H164-360/2024F-PDF
ISBN : 978-0-660-70137-0
Pub : 230743

Registre des changements au document

Généralités

- Les trois lignes directrices pertinents à la préparation de présentations de drogues en format CTD applicables aux produits biothérapeutiques conventionnels, aux produits biologiques ou issus de la biotechnologie et aux produits sanguins ont été fusionnés en un seul document, puisqu'ils reprenaient plus de 95 % du même contenu.
- Le nouveau titre est ***Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : produits biothérapeutiques et sanguins*** (les produits biothérapeutiques conventionnels sont couverts par la famille de produits biothérapeutiques).
- Les modules 2 et 3 faisaient référence à plusieurs lignes directrices de Santé Canada devenues désuètes. Les références aux lignes directrices ont été mises à jour pour refléter les lignes directrices actuelles.

Portée

Les produits suivants sont exclus de la portée du présent document :

- Vaccins à usage humain
- Produits de thérapie génique et cellulaire
- Composants cellulaires du sang
- Plasma humain prélevé par plasmaphérèse, et tout agent d'immunisation pertinent
- Produits radiopharmaceutiques, trousse et générateurs

Les vaccins ont leurs propres lignes directrices pour la préparation de présentations de drogues en format CTD. Il en va de même pour les produits radiopharmaceutiques, les trousse et les générateurs. Par ailleurs, le format CTD ne convient pas bien aux produits de thérapie génique et cellulaire, aux composants cellulaires du sang, au plasma humain prélevé par plasmaphérèse et aux agents d'immunisation.

Abréviations et acronymes :

Une liste d'abréviations et d'acronymes figure désormais dans les lignes directrices.

DCIP-B

- Une copie remplie du DCIP-B doit être fournie **au moment du dépôt de la présentation** d'une PDN en vertu du **Module 1.3.6**. Auparavant, les lignes directrices précisait qu'un DCIP-B devait être fourni à la demande du BAR, du CSPSB ou du CPORR vers la fin du processus d'examen et devait être inclus dans le Module 1.4.1.
- L'information sur la taille ou l'échelle des lots, le retraitement et les temps de rétention a été ajoutée comme nouvelle information devant être fournie dans la section ***Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication***.
- L'information sur la banque de cellules principale (BCP) et la banque de cellules de travail (BCT) utilisée dans la fabrication de la substance médicamenteuse, a été ajoutée comme nouvelle information devant être fournie dans la section ***Contrôle des matériels***.
- Une section sur les ***Matériels ou étalons de référence*** a été ajoutée aux sections sur les substances médicamenteuses et les produits médicamenteux.

- Une section sur le *Dispositif de fermeture des contenants* a été ajoutée à la section sur les substances médicamenteuses.
- Une section sur le *Protocole de stabilité post-approbation et engagement à l'égard de la stabilité* a été ajoutée à la section sur les substances médicamenteuses.
- L'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux a été ajouté comme nouvelle information à fournir sous *Produit médicamenteux, Formule des lots*.
- Un résumé de toute l'information sur les installations et l'équipement a été ajouté comme nouvelle information à fournir sous *Annexes – Installations et équipement*.
- L'information sur tous les produits homologués ou en développement (ou les types ou catégories de produits) fabriqués ou manipulés dans la même zone que le produit du requérant a été élargie afin d'inclure des renseignements sur les cellules hôtes ou les lignées cellulaires à fournir sous *Annexes – Installations et équipement*.
- Lorsque mis en œuvre au Canada, les documents associés à la ligne directrice Q12 du ICH (c.-à-d. le document sur la gestion du cycle de vie des produits qui contiendra les conditions établies et les catégories de déclarations associées, ainsi que le ou les protocoles de gestion des changements après approbation) doivent être inclus dans le Module 3.2.R.8 « Information sur la gestion du cycle de vie du produit ».

Module 2 – Sommaire global de la qualité (SGQ):

- Un modèle vierge du SGQ-B sera mis à la disposition du promoteur pour éviter qu'il ne présente le SGQ-EC pour des présentations portant sur des produits biologiques.
- L'utilisation du modèle canadien pour le SGQ-B ne sera pas obligatoire. Les entreprises seront autorisées à continuer d'utiliser le modèle de SGQ global. Toutefois, l'utilisation du SGQ canadien pourrait réduire le nombre de demandes de clarification en raison de renseignements manquants.
- L'exigence de soumettre une copie annotée du SGQ à l'appui d'un changement post-approbation a été remplacée par l'exigence de soumettre une version mise à jour de la SGQ (version appropriée), avec uniquement la ou les sections qui ont été révisées ou mises à jour respectivement. modifier(s) et conserver à la fois la numérotation des sous-sections CTD et le format de présentation de drogue.
- Une précision a été apportée indiquant qu'un IMPD peut être présenté au lieu d'un SGQ pour les DEC et les DEC-M afin de refléter la pratique actuelle.
- Une précision a été apportée indiquant que les validations du procédé et des méthodes analytiques ne sont pas requise pour les DEC et les DEC-M.
- Une précision a été apportée indiquant que l'information sur le dispositif de fermeture des contenants utilisé dans les études de stabilité est requise dans la section *Stabilité*.
- *L'information sur les installations* n'est plus requise pour les DEC.
- *Annexes* En ce qui concerne les produits homologués, un résumé des renseignements sur les installations et les procédures de nettoyage/validation a été ajouté comme nouvelle information à fournir dans le SGQ.
- *Renseignements régionaux* : Un résumé de l'évaluation de la biosimilarité figurant sous 3.2.R.5 doit maintenant être fourni dans le SGQ. À l'heure actuelle, cela n'est pas obligatoire.

Module 3: Qualité:

Substance médicamenteuse:

- S.2.1 : Information additionnelle demandée en ce qui concerne le site performant les essais : « *Pour les installations qui prennent part aux épreuves de contrôle de qualité, une description à savoir si le site est responsable de l'exécution des méthodes officinales ou non-officinales doit aussi être fournie. Si plus d'un site d'essais est proposé, les méthodes effectués dans chacun des sites doivent être énumérées.* » Un tableau récapitulatif a été proposé.
- S.2.3 : L'exigence visant à fournir de l'information détaillée sur les réactifs préparés a été supprimée, car elle ne fait pas partie du ICH M4Q et nous n'obtenons habituellement pas ce type d'information dans une présentation.
- S.2.3 : Une précision est apportée indiquant que les protocoles de qualification utilisés pour générer les banques de cellules primaires et les banques de cellules de travail devaient être soumis.
- S.2.5 : Une précision est apportée indiquant que l'information présentée dans le rapport de validation doit appuyer le processus de fabrication actuel et l'échelle proposés pour usage commercial (ajout « d'échelle »).
- S.3.2 : Des tableaux récapitulatifs ont été proposés pour la déclaration des impuretés liées au procédé et au produit.
- S.4.4 : Une précision est apportée indiquant que les certificats d'analyse n'ont plus besoin d'être fournis.
- S.4.5 : Justification des spécifications : Une précision est apportée indiquant que, bien que les spécifications de la substance médicamenteuse ne sont qu'un élément de la stratégie de contrôle globale, cette section peut être utilisée pour résumer la stratégie de contrôle de la substance médicamenteuse.
- S.5 : Une précision est apportée indiquant que les protocoles de qualification utilisés pour la qualification des futures normes de référence doivent être présentés.
- S.7 : Stabilité : Une précision est apportée indiquant que l'information sur les lots de stabilité et la généalogie des lots doit également être fournie. Cette information peut être déclarée au moyen du tableau sommaire proposé.

Produit médicamenteux :

- P.2 : Il est maintenant clarifié que les résumés de l'évaluation des risques liés aux impuretés de nitrosamine dans le produit médicamenteux doit être fournis dans cette section.
- P.2.6 : Un ajout a été fait : Des études de compatibilité doivent être effectuées en ce qui concerne le produit médicamenteux commercial proposé et les dispositifs de transfert en circuit fermé (p. ex., avec des trousses pour administration par voie intraveineuse) et doivent inclure des études d'extraction et de migration de substances provenant du dispositif de transfert. La conception de l'étude de compatibilité dont les composantes associées à la préparation et à l'administration des doses, le type de matériaux, les conditions de stress, les temps de rétention, les températures, les essais indicateurs de stabilité et leurs résultats, doivent également être indiqués.

- P.3.1 : Il faut désormais mentionner les noms de l'importateur et du distributeur. De l'information additionnelle, similaire à celle fournie pour la substance médicamenteuse, est demandée en ce qui concerne le site performant les essais : « *Pour les installations qui prennent part aux épreuves de contrôle de qualité, une description à savoir si le site est responsable de l'exécution des méthodes officinales ou non-officinales doit aussi être fournie. Si plus d'un site d'analyse est proposé, les méthodes effectuées dans chacun des sites doivent être énumérés.* » Un tableau récapitulatif a été proposé.
- P.3.2 : Une précision a été apportée indiquant que l'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux doit être fondé sur l'expérience de fabrication disponible.
- P.5.3 : Validation des méthodes d'analyse : Une précision a été apportée indiquant qu'en ce qui concerne les méthodes analytiques utilisées au moment de la mise en circulation ou lors des études de stabilité et qui ont été transférées pendant le développement, l'information démontrant la qualification du transfert technique pour la méthode non officinale doit être fournie.
- P.5.4 : Analyse des lots : Une précision a été apportée indiquant que la description de l'analyse des lots 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. Une confirmation doit être fournie du fait que les données des analyses de lots fournies dans la présentation ont été générées par la société responsable des épreuves de contrôle de qualité du produit médicamenteux.
- P.5.4. Analyse des lots : Une précision est apportée indiquant que les certificats d'analyse ne doivent plus être fournis.
- P.5.5 : Caractérisation des impuretés : Une précision est apportée indiquant que les limites d'impuretés (y compris les produits de dégradation découlant de la fabrication, de l'entreposage ou détectés dans les lots d'étude de stabilité) doivent être établies en tenant compte de la totalité de ce qui sera administré au patient (c.-à-d. en combinaison avec d'autres médicaments, diluants ou solution pour perfusion IV).
- P.5.6 : Justification des spécifications (mêmes éléments que pour la substance médicamenteuse): Une précision est apportée indiquant que, bien que les spécifications du produit médicamenteux ne sont qu'un élément de la stratégie de contrôle globale, cette section peut être utilisée pour résumer la stratégie de contrôle du produit médicamenteux.
- P.6 : Une précision est apportée indiquant que les protocoles de qualification utilisés pour la qualification des futures normes de référence doivent être présentés.
- P.7 : Une précision est apportée indiquant que l'information sur la taille de l'ouverture du goulot des fioles doit être fournie dans l'information sur le dispositif de fermeture des contenants.
- P.8 : Stabilité : Une précision est apportée indiquant que l'information sur les lots de stabilité et la généalogie des lots doit également être fournie. Cette information peut être déclarée au moyen du tableau sommaire proposé.
- A.1 : Une précision est apportée indiquant qu'un résumé du programme de surveillance de l'environnement, y compris les données des 12 derniers mois en ce qui concerne les zones classifiées, doit être fourni.
- A.2 : Une précision est apportée indiquant que les études de réduction virale doivent être réalisées en utilisant à la fois des résines vierges et usagées.

- A.2 : Une précision est apportée indiquant que le calcul détaillé du facteur de sécurité doit être effectué sur la base d'un scénario considérant la pire éventualité.
- R.1 : Documents de production : Une précision est apportée indiquant que les fichiers de production **ne sont plus requis** au moment de la présentation pour appuyer une demande de commercialisation (PDN ou DIN-B) ou tout changement postérieur à l'AC (S/PDN, PM ou DIN-B). Ils peuvent toutefois être demandés pendant l'examen et doivent être disponibles sur demande, dans un délai de 15 jours. À la demande, les fichiers de production doivent porter sur les produits fabriqués par un procédé en tous points représentatif et simulant celui appliqué à l'échelle de production commerciale. Les remarques faites par les opérateurs dans les documents de production exécutés doivent toutes être clairement lisibles.
- R.2 : Instruments médicaux : Une précision est apportée concernant la classification des produits combinés avec un instrument médical.
- R.4 : Une nouvelle section a été ajoutée concernant le « Rapport annuel sur les produits biologiques ».
- R.5 : Une nouvelle section a été ajoutée concernant l'« Évaluation de la similarité ».
- R.6 : Une nouvelle section a été ajoutée concernant l'« Évaluation sur place ».
- R.7 : Une nouvelle section a été ajoutée concernant « Autres renseignements régionaux ».
- R.8 : Une nouvelle section a été ajoutée concernant l'« Information sur la gestion du cycle de vie du produit ».

Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles 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. D'autres approches aux principes et pratiques énoncés dans le présent document peuvent être acceptable, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable avec le secteur de programme impliqué afin de 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, et ce, 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 doit 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	8
Table des matières.....	9
1. Introduction	10
1.1 Objectif.....	10
1.2 Portée.....	10
1.3 Abréviations et acronymes	11
2. Emplacement, format et contenu de l'information sur la qualité.....	12
2.1 Module 1.3.6 : Document certifié d'information sur les produits- biologiques (DCIP-B).....	13
2.1.1 Objet du DCIP-B	13
2.1.2 Choix d'un modèle de DCIP-B	13
2.1.3 Préparation du DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D)	13
2.1.4 Présentation du DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D)	13
Lignes Directrices de l'ICH:.....	15
2.1.5 Lignes directrices sur le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D).....	15
2.2 Module 2.3 : Sommaire global de la qualité (SGQ).....	21
2.2.1 Objet du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D).....	21
2.2.2 Préparation du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D).....	21
2.2.3 Présentation du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)	22
2.2.4 Lignes directrices sur le SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)	25
2.3 Module 3 : Qualité	35
2.3.1 Contenu et portée des données d'appui sur la qualité	35
2.3.2 Préparation des données d'appui sur la qualité	36
2.3.3 Présentation des données d'appui sur la qualité	39
2.3.4 Production des données d'appui sur la qualité	40
2.3.5 Ligne directrice sur les données d'appui sur la qualité.....	42
3 DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE	94
3.1 Lignes directrices de l'ICH sur la qualité ou multidisciplinaires	94
3.2 Lignes directrices et gabarits Santé Canada	95
3.2.1 Lignes directrices générales	95
3.2.2 Lignes directrices générales sur la qualité	96
3.2.3 Lignes directrices sur la qualité spécifiques aux produits biologiques	96
3.2.4 Modèles spécifiques à la qualité des produits biologiques	96

1. Introduction

1.1 Objectif

Le présent document vise à fournir des instructions additionnelles aux membres de l'industrie concernant la préparation de l'information sur la qualité pour les présentations de drogues structurées sous le format « Common Technical Document (CTD)» de l'«International Council for Harmonization» (ICH). Ce document s'ajoute aux lignes directrices de Santé Canada à l'intention de l'industrie sur la préparation des diverses présentations de drogues dans le format CTD. De plus, ce document renvoie à d'autres lignes directrices canadiennes portant sur la qualité pouvant être utiles dans la préparation de l'information technique ou scientifique requise 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) de la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR). Les requérants sont également invités à consulter le site web Canada.ca (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques.html>) pour y prendre connaissance des informations les plus récentes (par ex., les avis.).

1.2 Portée

Cette ligne directrice s'applique à tous les produits contenant des protéines biologiquement actives qui sont utilisés dans le traitement des maladies humaines (p. ex., produits biothérapeutiques, produits biothérapeutiques conventionnels et produits sanguins) et à ceux qui sont modifiés intentionnellement, par exemple, par des protéines hybrides, PEGylation, conjugaison avec un médicament cytotoxique ou modification des séquences d'ADN recombinant).

Les produits biothérapeutiques comprennent les protéines et polypeptides biologiques ou issus de la biotechnologie et leurs dérivés, ainsi que les produits dont ils sont un des éléments (p. ex., conjugués). Ces produits peuvent être générés dans des cultures cellulaires utilisant des systèmes d'expression d'ADN recombinant ou non-recombinant, qui peuvent être hautement purifiés et caractérisés par une gamme appropriée de méthodes analytiques. Ces lignes directrices s'appliquent également aux produits biothérapeutiques utilisés pour le diagnostic *in vivo* (p. ex., anticorps monoclonaux utilisés dans l'imagerie).

Les produits biothérapeutiques conventionnels comprennent tout médicament biologique isolé de sources biologiques comme les tissus, les organes et les liquides organiques. Cela inclurait, par exemple, les drogues faisant partie de l'annexe D (de la *Loi sur les aliments et drogues* du Canada et de son Règlement d'application) comme les extraits hypophysaires (lobe antérieur), le venin de serpent et les substances allergènes.

Les produits sanguins comprennent le sang humain ou animal, le plasma et les protéines ou produits dérivés du sérum, y compris les protéines immunitaires comme les immunoglobulines, les anticorps, les protéines de coagulation, qui peuvent être purifiées par fractionnement et d'autres étapes d'inactivation ou d'élimination virales, et caractérisées par une gamme appropriée de méthodes analytiques. Cela inclurait, par exemple, les drogues faisant partie de l'annexe D (de la *Loi sur les aliments et drogues* du Canada et de son Règlement d'application) indiquées, comme le sang et les dérivés sanguins.

Ces lignes directrices ne couvrent pas les vaccins à usage humain, les produits de thérapie génique et cellulaire, les composants cellulaires du sang, le plasma humain recueilli par plasmaphérèse, les produits radiopharmaceutiques, les trousse et les générateurs, ainsi que tout agent d'immunisation pertinent. Des lignes directrices détaillées et spécifiques aux vaccins à usage humain sont disponibles dans le document de Santé Canada intitulé *Ligne directrice : Exigences harmonisées pour l'approbation de vaccins et lignes directrices de rédaction d'une demande* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/drogues/exigences-harmonisees-homologation-vaccins-lignes-directrices-redaction-demande.html>). Des lignes directrices détaillées et spécifiques pour les produits radiopharmaceutiques, les trousse et les générateurs sont disponibles dans le document de Santé Canada intitulé *Radiopharmaceutiques, trousse et générateurs : Renseignements pour les présentations de médicaments de l'annexe C* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/drogues/radiopharmaceutiques-annexe-c.html>).

1.3 Abréviations et acronymes

ARM	Accord de reconnaissance mutuelle
BAN	« British Approved Name »
DMBR	Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques
CAS	« Chemical Abstracts Service »
CSPSB	Centre pour le sang et les produits sanguins et biothérapeutiques
CPORR	Centre des produits oncologiques, radiopharmaceutiques et de la recherche
EC	Entités chimiques
CA	Certificat d'analyse
DCIP	Document certifié d'information sur le produit
DCIP-B	Document certifié d'information sur les produits - biologiques
DEC	Demande d'essai clinique
DEC-M	Modification de demandes d'essais cliniques
CTD	« Common Technical Document »

CTD-E	« Common Technical Document » - Efficacité
CTD-S	« Common Technical Document » - Sécurité
DINB	Demande de numéro d'identification numérique de drogue pour un produit biologique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ICH	« International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use »
CPP	Contrôles pendant le processus
ISO	Organisation internationale de normalisation
DCI	Dénomination commune internationale
JAN	« Japanese Accepted Name »
FM	Fiches maîtresses
MS	Microsoft® Word
NSA	Nouvelle substance active
PM	Préavis de modification
PDN	Présentation de drogue nouvelle
NOAEL	« No-observed-adverse-effect-level »
AC	Avis de conformité
BAR	Bureau des affaires réglementaires
ESP	Évaluation sur place
EJA	Exposition journalière admissible
PEG	Polyéthylène glycol
SDQ-R	Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques
SGQ	Sommaire global de la qualité
SGQ-B	Sommaire global de la qualité - Produits biologiques (Drogues de l'annexe D)
ADNr	ADN recombinant
S/PDN	Supplément à une présentation de drogue nouvelle
PON	Procédure opérationnelle normalisée
USAN	« United States Adopted Name »
RAPB	Rapport annuel sur les produits biologiques

2. Emplacement, format et contenu de l'information 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 l'information sur la qualité dans le Module 1.3.6, le Module 2.3 et le Module 3 pour une présentation de drogue dans le format CTD et pour présenter toute autre information requise liée à la qualité durant le processus d'examen.

2.1 Module 1.3.6 : Document certifié d'information sur les produits-biologiques (DCIP-B)

2.1.1 Objet du DCIP-B

Le DCIP est un résumé condensé de l'information spécifique et la plus à jour sur la qualité attestée par le fabricant ou son promoteur, qui sert de récapitulatif de l'information sur la qualité, que la DMBR conserve dans ses dossiers à des fins de référence.

2.1.2 Choix d'un modèle de DCIP-B

Le **modèle du Document certifié d'information sur les produits - biologiques (DCIP-B) (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 ses Règlements) ou pour toute combinaison de drogues pour usage humain possédant une composante biologique. Par exemple, le modèle DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) doit être utilisé pour un produit dérivé de la biotechnologie, un produit sanguin dérivé du plasma ou un produit thérapeutique naturel.

Le modèle DCIP-B est disponible :

- **Modèle DCIP-B**

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

Pour faciliter la préparation du DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D), le requérant est invité à suivre notamment les lignes directrices concernant les données d'appui sur la qualité (présentées à la section 2.3.5) pour la préparation des données résumées ou des tableaux récapitulatifs facilement identifiables par la mention « [copier l'information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous une certaine section.] ».

De plus, on conseille au requérant de suivre par la suite les lignes directrices sur le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) (présentées à la section 2.1.5) concernant la marche à suivre pour la préparation du document [voir texte entre crochets]. Ces lignes directrices identifient l'information du Module 3 qui, une fois qu'il a été rempli, peut être facilement « copiée et collée » dans la section correspondante du modèle du DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D). Pour préparer le document DCIP-B, on doit inclure l'information la plus récente, 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-B (drogues visées à l'Annexe D).

2.1.4 Présentation du DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D)

Pour une Présentation de drogue nouvelle (PDN) ou une demande de numéro d'identification numérique de drogue pour un produit biologique (DINB), une copie finale du

DCIP-B doit être fournie au moment du dépôt de la présentation sous le Module 1.3.6. La version finale doit contenir l'information provenant du Module 3, mais ne doit contenir ni renvoi ni hyperlien, excepté pour le Document sur la gestion du cycle de vie du produit.

Pour des Suppléments à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN), des Préavis de modification (PM), des modifications à un DINB ou un rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB), le DCIP-B peut subséquemment nécessiter une mise à jour qui tienne compte des changements apportés à l'information.

Pour ces types de présentations, une copie finale et une copie annotée du DCIP-B doivent être fournies au moment du dépôt de la présentation, sous le Module 1.3.6. Le texte de la copie annotée ayant été déposée doit refléter tous les changements qui ont été apportés, y compris les changements de niveau III et de niveau IV, le cas échéant. La version finale ne doit contenir ni renvoi ni hyperlien, excepté pour le Document sur la gestion du cycle de vie du produit.

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-B.

Références :

Lignes directrices de Santé Canada

Dépôt des soumissions par voie électronique (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/depot-soumissions-electroniques.html>) page de destination, le cas échéant et selon le cas :

- Organisation et emplacement des documents pour le module 1 canadien (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format Electronic Common Technical Document (eCTD) (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format non-eCTD (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html>)

Modèles de Santé Canada :

- Document certifié d'information sur les produits-biologiques (DCIP-B (Drogues de l'annexe D)) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/preparation-donnees-qualite-presentations->

Lignes Directrices de l'ICH:

- M4Q
- Q13 (FC)

2.1.5 Lignes directrices sur le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D)

Début des « Directives pour le Module 1.3.6 sur le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) »

INTRODUCTION

N° du dossier de présentation

Date d'homologation et n° de contrôle de la PDN :

Date de révision et n° de contrôle du DCIP-B :

Marque nominative :

Marque nominative ou nom usuel de la substance médicamenteuse :

Nom de la société :

Nom du distributeur canadien :

Classification thérapeutique ou pharmacologique :

Forme(s) posologique(s) : par exemple, liquide, poudre lyophilisée

Présentation(s) : par exemple, seringues pré-remplies, fioles, auto-injecteurs, cartouches

Teneur (s) ou Concentration(s) :

Volume(s) de remplissage :

Voie(s) d'administration :

Dose maximale journalière : (La dose doit être précisée et être établie selon les directives de dosage figurant dans la monographie du produit.)

Nouvelle substance active (NSA)?

S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (NOM USUEL, FABRICANT)

Fabrication (nom usuel, fabricant)

Fabricant(s) (nom usuel, 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 usuel, fabricant)

Schéma de principe du procédé de fabrication et des - contrôles en cours de fabrication : [Insérer le(s) schéma(s) du procédé de fabrication du Module 3.2.S.2.2 dûment rempli(s)], incluant l'information sur la lignée cellulaire (par exemple, cellules ovariennes de hamster chinois, *E. coli*, etc.).

Information sur la taille ou l'échelle des lots [Insérer l'information sur la taille ou l'échelle des lots figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

Information sur le retraitement [Insérer l'information sur le retraitement figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

Information sur les tempos de rétention [Insérer l'information sur les temps de rétention figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

Contrôle des matériels (nom usuel, 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, y compris le numéro de lot de la ou les banques de cellules primaires (BCP) et la ou les banques de cellules de travail (BCT) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse : [Insérer le tableau récapitulatif des matières premières biologiques utilisées figurant sous le Module 3.2.S.2.3 dûment rempli.]

Contrôles des étapes critiques de la fabrication et des intermédiaires (nom usuel, fabricant)

Résumé des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation : [Insérer un résumé des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation figurant sous le Module 3.2.S.2.4 dûment rempli sous *Étapes critiques*.]

Mentionner les intermédiaires critiques du procédé, leur qualité et leur contrôle : [Insérer un résumé de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des intermédiaires

isolés durant le procédé figurant sous le Module 3.2.S.2.4 dûment rempli, sous *Intermédiaires.*]

Caractérisation (nom usuel, fabricant)

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

Description du produit désiré et des substances apparentées et un résumé 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 sous le Module 3.2.S.3.1 dûment rempli.]

Impuretés (nom usuel, fabricant)

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

Contrôle de la substance médicamenteuse (nom usuel, fabricant)

Spécifications (nom usuel, fabricant)

Spécifications de la substance médicamenteuse : [Insérer les spécifications de la substance médicamenteuse figurant sous le Module 3.2.S.4.1 dûment rempli.]

Norme de référence déclarée pour la mise en circulation de la substance médicamenteuse par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité : [Insérer la norme de référence déclarée de la substance médicamenteuse figurant sous le Module 3.2.S.4.1 dûment rempli.]

Matériels ou normes de référence (nom usuel, fabricant)

Renseignements sur les matériels ou normes de référence utilisés pour les épreuves de contrôle de la substance médicamenteuse : [Insérer un bref résumé de l'information, y compris le ou les nom(s) et l'(les) utilisation(s) des matériels ou normes de référence figurant sous le Module 3.2.S.5 dûment rempli.]

Dispositif de fermeture des contenants (nom usuel, forme posologique)

Une brève description du dispositif de fermeture des contenants de la substance médicamenteuse : [Insérer une brève description du dispositif de fermeture des contenants de la substance médicamenteuse figurant sous le Module 3.2.S.6 dûment rempli.]

Stabilité (nom usuel, fabricant)

Sommaire et conclusion sur la stabilité (nom usuel, fabricant)

Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées : [Insérer les conditions d'entreposage et la durée de conservation proposées, figurant sous le Module 3.2.S.7.1 dûment rempli.]

Protocole de stabilité post-approbation et engagement à l'égard de la stabilité (nom usuel, fabricant)

Le protocole de stabilité post-approbation de la substance médicamenteuse et l'engagement annuel à l'égard de la stabilité : [Insérer le protocole de stabilité post-approbation figurant pour les épreuves annuelles sous le Module 3.2.S.7.2 dûment rempli.]

P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (MARQUE NOMINATIVE, FORME POSOLOGIQUE)

Fabrication (marque nominative, forme posologique)

Fabricant(s) (marque nominative, forme posologique)

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

Formule des lots (marque nominative, forme posologique)

Informations sur la formule des lots et de l'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux (production) : Insérer le tableau récapitulatif de la formule des lots et de l'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux (production) figurant sous le Module 3.2.P.3.2 dûment rempli.]

Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication (marque nominative, forme posologique)

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

Information sur le retraitement [Insérer l'information sur le retraitement figurant sous le Module 3.2.P.3.3 dûment rempli.]

Contrôle des étapes critiques de la fabrication et des intermédiaires (marque nominative, forme posologique)

Résumé des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation : [Insérer un résumé des étapes critiques de la fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation figurant sous le Module 3.2.P.3.4 dûment rempli, sous *Étapes critiques*.]

Mentionner les intermédiaires critiques du procédé, leur qualité et leur contrôle : [Insérer l'information sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé, figurant sous le Module 3.2.P.3.4 dûment rempli, sous *Intermédiaires*.]

Contrôle des excipients (marque nominative, forme posologique)

Excipients d'origine humaine ou animale (marque nominative, forme posologique)

Résumé des excipients d'origine humaine ou animale utilisés : [Insérer le tableau récapitulatif des excipients d'origine humaine ou animale utilisés, figurant sous le Module 3.2.P.4.5 dûment rempli.]

- (†) 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 le Module 3.2.P.2.1.2 dûment rempli, sous *Excipients*.]

Contrôle du produit médicamenteux (marque nominative, forme posologique)

Spécifications (marque nominative, forme posologique)

Spécification(s) relatives au produit médicamenteux : [Insérer les spécifications relatives au produit médicamenteux figurant sous le Module 3.2.P.5.1 dûment rempli.]

Norme de référence déclarée du produit médicamenteux par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité avant la libération et des essais de stabilité post-commercialisation : [Insérer la norme de référence déclarée pour la mise en circulation du produit médicamenteux figurant sous le Module 3.2.P.5.1 dûment rempli.]

Matériels ou normes de référence (marque nominative, fabricant)

Information sur les matériels ou normes de référence utilisés pour les épreuves de contrôle du produit médicamenteux, si elle n'a pas déjà été fournie dans S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : Matériels ou normes de référence [Insérer un bref résumé de l'information, y compris le ou les nom(s) et l'(les) utilisation(s) des matériels ou normes de référence figurant sous le Module 3.2.P.6 dûment rempli.]

Dispositif de fermeture des contenants (marque nominative, forme posologique)

Une 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 sous le Module 3.2.P.7 dûment rempli.]

Stabilité (marque nominative, forme posologique)

Sommaire et conclusions sur la stabilité (marque nominative, forme posologique)

Conditions d'entreposage suggérées sur l'étiquette et durée de conservation, 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 durée conservation, y compris les conditions d'entreposage après reconstitution et durant l'utilisation (s'il y a lieu) figurant sous le Module 3.2.P.8.1 dûment rempli.]

Protocole de stabilité post-approbation et engagement à l'égard de la stabilité (marque nominative, forme posologique)

Protocole de stabilité post-approbation et engagement annuel à l'égard de la stabilité : [Insérer le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement annuel à l'égard de la stabilité figurant sous le Module 3.2.P.8.2 dûment rempli.]

A ANNEXES

Installations et équipement (nom usuel/marque nominative, fabricant)

Un résumé de toute l'information sur les installations de fabrication (par exemple, nom, installation mono ou multi-produits) et sur les équipements ayant appropriés contact avec les produits: [Insérer un résumé de l'information sur toutes les installations et tout l'équipement figurant sous le Module 3.2.A.1 dûment rempli.]

Inclure l'information sur tous les produits en développement ou homologués (ou encore les types ou catégories de produits) fabriqués ou manipulés dans les mêmes aires que le produit du requérant, ainsi que la lignée cellulaire/système d'expression utilisé(e) (par ex., *E. coli*, cellules ovariennes de hamster chinois) ou matériel source (le cas échéant), y compris les procédures de changement si une transformation en amont a lieu dans l'installation. [Insérer l'information sur tous les produits en développement ou homologués fabriqués ou manipulés dans les mêmes aires que le produit du requérant, figurant sous le Module 3.2.A.1 dûment rempli.]

Évaluation de l'absence d'agents fortuits (nom usuel, 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 sous le Module 3.2.A.2 dûment rempli, sous *Études de la clairance virale*.]

Calcul du nombre estimé de particules/dose, s'il y a lieu. Le calcul doit également être exprimé comme « une particule semblable à un rétrovirus par nombre de doses ». [Insérer le calcul du nombre estimé de particules/dose, s'il y a lieu, figurant sous le Module 3.2.A.2 dûment rempli, sous *Études de la clairance virale*.]

R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

Instruments médicaux (marque nominative, forme posologique)

Résumé de l'information sur les nouveaux instruments médicaux : [Insérer un résumé de l'information sur les nouveaux instruments médicaux utilisés pour administrer la forme posologique qui sont indépendants du médicament (par ex., les inhalateurs) figurant sous le Module 3.2.R.2, sous *Instruments médicaux*.]

Information sur la gestion du cycle de vie du produit (marque nominative, forme posologique, fabricant)

[Insérer un hyperlien pour accéder au document de gestion du cycle de vie du produit figurant sous le Module 3.2.R.8, sous *Information sur la gestion du cycle de vie du produit*.]

Fin des « Directives pour le Module 1.3.6 sur le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) »

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

2.2.1 Objet du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)

Une fois rempli, le modèle Sommaire global de la qualité - Produits biologiques (SGQ-B (Drogues de l'annexe D)), fournit une vue d'ensemble de l'information sur la qualité utilisée pour soutenir l'approbation de la présentation de la drogue.

Tel que décrit dans les lignes directrices de Santé Canada Préparation des activités de réglementation en format Electronic Common Technical Document (eCTD) (disponible sur demande) et la Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format non-eCTD (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html>), le SGQ doit être fourni en format PDF et Microsoft® Word.

2.2.2 Préparation du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)

Les lignes directrices tripartites harmonisées de l'ICH M4Q (https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf) et le document *Common Technical Document-Quality Questions and Answers / Location Issues* (https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_Q%26As_R1_Q%26As.pdf) et les lignes directrices actuelles de Santé Canada sur le SGQ (présenté à la section 2.2.4) doivent être consultés pour la préparation du résumé de l'information sur la qualité exigé dans le Module 2.3.

Dans certains cas particuliers, tels les produits combinés, 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 radiomarké, les Modules 2.3.S (2.3.P) et 2.3. A doivent être préparés en suivant les lignes directrices sur le SGQ-B pour la partie des anticorps monoclonaux alors que pour la partie radiopharmaceutique, les Modules (2.3.S), 2.3.P et 2.3. A doivent être préparés en suivant le Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R), et présentés dans le Module 2.3.

À l'intérieur des lignes directrices sur le SGQ-B, les lignes directrices de l'ICH sur la préparation du SGQ ont été reproduites, simplifiées (par ex., les instructions sur les nouvelles entités chimiques de l'ICH ont été exclues) et intégrées aux lignes directrices de Santé Canada, en ajoutant certains éclaircissements ainsi que certains renseignements d'ordre régional pour le Canada.

Pour faciliter la préparation du SGQ-B, il est conseillé au requérant d'utiliser le modèle vierge de Santé Canada pour le SGQ-B, ainsi que les lignes directrices de Santé Canada sur les données d'appui sur la qualité (présentées à la section 2.3.5) concernant la préparation du résumé de l'information ou des tableaux récapitulatifs, que l'on repère facilement par la mention « [copier l'information dans SGQ sous une section mentionnée.] ».

Si la présentation de drogue décrit, par exemple, plusieurs substances médicamenteuses, fabricants, formes posologiques, formulations, types d'emballage et/ou teneur, le requérant doit résumer cette information dans le SGQ-B 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 lignes directrices sur le SGQ-B (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 une fois remplie.

Pour les définitions d'un document à l'intérieur du SGQ, prière de se reporter au document *M4Q : Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues document* (https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_Q%26As_R1_Q%26As.pdf).

Au lieu de dupliquer l'information dans la présentation, s'il faut faire un renvoi dans le SGQ-B à des données d'appui ou connexes contenues dans un autre module ou une sous-section autre que le Module 3, ce renvoi doit être suffisamment détaillé pour permettre de localiser facilement l'information appropriée à l'intérieur de la présentation.

2.2.3 Présentation du SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)

Pour les présentations de drogue nouvelle (PDN), le requérant est invité à présenter un SGQ-B intégralement rempli.

Pour les suppléments à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN) comportant des modifications à l'information sur la qualité, le requérant doit présenter une version actualisée du SGQ-B (version appropriée) avec uniquement la ou les sections qui ont été révisées ou mises à jour en fonction du ou des changements, et conserver à la fois la numérotation des sous-sections du CTD et le format de présentation des drogues. Un document décrivant clairement les changements proposés devrait être présenté.

Pour les Préavis de modification (PM) liés à l'information sur la qualité, la réalisation d'un SGQ-B n'est pas nécessaire. Cependant, un document décrivant clairement les changements proposés devrait être présenté.

Pour une demande de numéro d'identification de drogue pour un produit biologique (DINB), le requérant doit présenter un SGQ-B dûment rempli dans son intégralité (pour le DINB équivalent à la PDN). Pour les DINB équivalents à un S/PDN, le requérant doit présenter une version actualisée du SGQ-B (version appropriée) avec uniquement la ou les sections qui ont été révisées ou mises à jour en fonction du ou des changements, et conserver à la fois la numérotation des sous-sections du CTD et le format de présentation des drogues. Pour les DINB équivalents à un PM, la réalisation d'un SGQ-B n'est pas nécessaire. Cependant, un document décrivant clairement les changements proposés devrait être présenté au lieu d'un SGQ-B annoté.

Pour le dépôt initial d'une demande d'essai clinique (DEC), le requérant doit présenter un SGQ-B dûment rempli contenant au minimum les sous-sections ou les parties pour lesquelles un astérisque (*) figure 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 développement 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 des dépôts de DEC subséquentes pour la même drogue (p. ex. études de Phase 2 ou 3), où des modifications ont été apportées à l'information sur la qualité, le requérant doit présenter une version actualisée du SGQ-B (version appropriée) avec uniquement la ou les sections qui ont été révisées ou mises à jour en fonction du ou des changements, et conserver à la fois la numérotation des sous-sections du CTD et le format de présentation des drogues. Un document décrivant clairement les changements proposés doit également être présenté. Les promoteurs peuvent remplir et produire d'autres sous-sections du SGQ-B qui ne sont pas marquées d'un astérisque (*), à mesure que l'information devient disponible durant le développement du médicament (p. ex. DEC de Phase 2 et 3), ou à titre de préparation préliminaire à la PDN.

Si une section particulière contient une quantité significative d'information, le requérant doit les intégrer au Module 3 et y faire un renvoi. Le renvoi est permis lorsque l'information sur la Qualité de la phase 3 est la même que celle de la phase 2.

Par ailleurs, dans le cas des DEC, l'information sur la qualité peut être fournie dans le cadre d'un Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) au lieu d'un SGQ-B. D'autres structures acceptables présentées ci-après s'appliquent lorsque l'IMPD est présenté au lieu du SGQ-B. L'introduction du SGQ est requise lorsqu'un IMPD est présenté.

Dans le cas d'une modification à une demande d'essai clinique (DEC-M), où des modifications ont été apportées à l'information sur la qualité, le requérant doit présenter une version annotée et non annotée du SGQ-B ou des sections révisées du SGQ-B, le cas échéant. Un document décrivant clairement les changements proposés peut être présenté au lieu d'un SGQ-B annoté. Les promoteurs peuvent remplir et produire d'autres sous-sections du SGQ-B qui ne sont pas marquées d'un astérisque (*), à mesure que l'information devient disponible durant le développement du médicament (p. ex. DEC de Phase 2 et 3), ou à titre de préparation préliminaire à la PDN.

Le requérant doit consulter le BAR pour obtenir d'autres instructions sur les exigences de données techniques applicables à leur présentation de drogue en particulier, s'il y a lieu. Comme pour les DEC, un IMPD révisé peut être présenté au lieu d'un SGQ révisé dans le cas des DEC-M.

Le SGQ-B rempli doit être présenté en vertu du Module 2.3, y compris pour une DEC ou une DEC-M. Le requérant doit se reporter aux 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 *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q* 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.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- M4Q
- M4Q Quality & Answers / Location Issues

Lignes directrices de Santé Canada :

- Organisation et emplacement des documents pour le module 1 canadien (disponible sur demande)
- Demandes d'essais cliniques en format eCTD (disponible sur demande)
- Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format non-eCTD (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html](https://www.ama-assn.org/practicing/your-practice/quality/quality-management/quality-management-requirements/quality-management-requirements-for-biological-products/quality-management-requirements-for-biological-products-common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html))

2.2.4 Lignes directrices sur le SGQ-B (drogues visées à l'Annexe D)

Le Sommaire global de la qualité - Produits biologiques (SGQ-B) 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 lignes directrices n'ont pas été suivies. Le SGQ doit comprendre une discussion des questions clés intégrant l'information des différentes sections du module de l'information sur la qualité et des données d'appui de d'autres modules (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, le Module 2.3 du SGQ-B ne doit pas comporter plus de 80 pages de texte, à l'exclusion des tableaux et des figures.

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

Début des « Directives sur le Module 2.3 du SGQ-B »

INTRODUCTION

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

2.3.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (NOM USUEL, FABRICANT)

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

(*) Inclure également l'information de 3.2.S.1. [Insérer l'information figurant sous le 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 usuel, fabricant)

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

- (*) Informations sur le(s) fabricant(s); [il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, de même que pour chaque établissement ou chaque installation de production proposés pour la fabrication et les épreuves de contrôle dans un tableau récapitulatif. [Insérer le Module 3.2.S.2.1 dûment rempli.]
- (*) Inclure une brève description du procédé de fabrication (y compris, notamment, une 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.

Pour les produits biotérapeutiques conventionnels :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli comme suit : explication du système de numérotation des lots, renseignements sur tout regroupage 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 **extraction, purification, réactions de modification et formulation (le cas échéant), 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)**.]

Pour les produits biotérapeutiques :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli comme suit : explication du système de numérotation des lots, renseignements sur tout regroupage 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 de cellules et récolte, Purification, réactions de modification et formulation (le cas échéant), 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)**.]

Pour les produits sanguins :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli comme suit : explication du système de numérotation des lots, renseignements sur tout

regroupage d'intermédiaires, renseignements sur la taille ou l'échelle des lots, sous **Fractionnement et/ou purification, Remplissage, entreposage et transport (expédition) pour les produits sanguins**, 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;*

Pour les produits biotérapeutiques conventionnels :

[Insérer soit le schéma du procédé global, soit celui présenté sous **Extraction, Purification, réactions de modification et formulation (le cas échéant)**, dans cet ordre, dans le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

Pour les produits biotérapeutiques :

[Insérer soit le schéma du procédé global, soit celui présenté sous **Culture des cellules et récolte, Purification, réactions de modification et formulation (le cas échéant)**, dans cet ordre, dans le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

Pour les produits sanguins :

[Insérer soit le schéma du procédé global, soit celui présenté sous **Fractionnement et/ou purification**, dans cet ordre, dans le Module 3.2.S.2.2 dûment rempli.]

- (*) Description des matériels sources et des matériels de départ de même que des matières premières d'origine biologique utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse, tel que décrit sous 3.2.S.2.3;

Pour les produits biotérapeutiques conventionnels :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.3 dûment rempli comme suit : résumé (p. ex. tableau récapitulatif) des matières premières biologiques utilisées, figurant sous **Contrôle des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique**; information sur le contrôle du matériel de départ sous **Contrôle du matériel de départ pour les produits biotérapeutiques conventionnels.**]

Pour les produits biotérapeutiques :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.3 dûment rempli comme suit : résumé (p. ex. tableau récapitulatif) des matières premières biologiques utilisées, figurant sous **Contrôle des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique**; information sur la source du substrat cellulaire et sur l'analyse 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.**]

Pour les produits sanguins :

[Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.3 dûment rempli comme suit : résumé (p. ex. tableau récapitulatif) des matières premières biologiques utilisées, figurant sous **Contrôle des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique**; information sur l'origine et le prélèvement du plasma sous **Origine et prélèvement des matériels sources et de départ**; information sur les activités de contrôle de qualité et les mesures de sécurité prises en ce qui concerne les matériels sources et de départ sous **Admissibilité du donneur, Essai et dépistage et Mesures de sécurité additionnelles en ce qui concerne les matériels sources et de départ.**]

- Enumérer les étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation. [Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.S.2.4]
- (*) Souligner les intermédiaires critiques du procédé, tel que décrit sous 3.2.S.2.4; [insérer un résumé de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des intermédiaires isolés durant le procédé, figurant sous le Module 3.2.S.2.4 dûment rempli.]
- Une description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé, tel que décrit sous 3.2.S.2.5; [Insérer un résumé des études de validation et d'évaluation du procédé indiquées dans le Module 3.2.S.2.5 dûment rempli.]
- (*) Un bref résumé des principaux changements apportés à la fabrication tout au long du développement 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 changements 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 sous le Module 3.2.S.2.6 dûment rempli comme suit : Un bref résumé des principaux changements apportés à la fabrication durant le développement et des conclusions de l'évaluation faite concernant 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 usuel, fabricant)

(*) Description du produit désiré et des substances associées au produit et résumé des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation (p. ex. structure primaire, secondaire, tertiaire et/ou d'ordre supérieure et activité biologique), tel que décrit sous 3.2.S.3.1. [Insérer une description résumée de l'information figurant sous 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/ou la dégradation, y compris la stratégie de contrôle

pour chacune des impuretés. Il doit également résumer les fondements de l'établissement des critères d'acceptation pour les impuretés individuelles et totales en fonction des preuves à l'appui, s'il y a lieu (par exemple, limites toxicologiques, NOAEL, EJA, etc.).

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 ou d'une 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.

(*) *Un tableau récapitulatif des données figurant sous le Module 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique s'il y a lieu, doivent être inclus.* [Insérer le tableau récapitulatif des taux d'impuretés réelles mesurés figurant sous le Module 3.2.S.3.2 dûment rempli.]

Le SGQ doit préciser les modalités de qualification des limites d'impuretés proposées. [Insérer une discussion des résultats approchant ou dépassant les limites, ainsi que la justification du choix des essais, les limites proposées et leur qualification, figurant sous le Module 3.2.S.3.2 dûment rempli.]

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

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

(*) *Indiquer les spécifications inscrites sous 3.2.S.4.1.* [Insérer les spécifications de la substance médicamenteuse figurant sous le Module 3.2.S.4.1 dûment rempli.]

(*) Préciser la norme de référence déclarée de la substance médicamenteuse par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité avant la mise en circulation. [Insérer la norme de référence déclarée de la substance médicamenteuse figurant sous le Module 3.2.S.4.1 dûment rempli.]

(*) *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 le Module 3.2.S.4.4 dûment rempli.] Pour une DEC ou une 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 Matériels ou normes de référence (nom usuel, fabricant)

(*) Inclure l'information figurant sous 3.2.S.5 (présentation en tableaux s'il y a lieu y compris le ou les nom(s) et l' (les) utilisation(s)). [Insérer l'information sur les matériels ou normes de référence utilisés pour les épreuves de contrôle de la substance médicamenteuse, figurant sous le Module 3.2.S.5 dûment rempli.]

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

(*) Inclure une brève description et une discussion 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 le Module 3.2.S.6 dûment rempli.]

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

(*) Cette section doit inclure un résumé des études entreprises (conditions, lots, dispositif de fermeture des contenants, méthodes analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions concernant les conditions d'entreposage proposées ou de la date de péremption, figurant sous 3.2.S.7.1. [Insérer un résumé de l'information figurant sous le Module 3.2.S.7.1 dûment rempli.] Pour une DEC ou une DEC-M, produire toute l'information disponible qui a été compilée à ce jour.

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

Présenter un résumé 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 le Module 3.2.S.7.3 dûment rempli.]

2.3.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (MARQUE NOMINATIVE, FORME POSOLOGIQUE)

2.3.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (marque nominative, forme posologique)

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

(*) *Indiquer la composition, figurant sous 3.2.P.1.* [Insérer la composition du produit médicamenteux figurant sous le Module 3.2.P.1 dûment rempli.]

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

2.3.P.2 Développement pharmaceutique (marque nominative, forme posologique)

(*) Présenter une discussion de l'information et des données figurant sous 3.2.P.2. [Insérer le résumé combiné de l'information et des données figurant sous les Modules 3.2.P.2.1 à 3.2.P.2.6 dûment remplis, à l'exception du tableau récapitulatif du Module 3.2.P.2.2.1 sur la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et les lots visés.] Pour une DEC ou une 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, sous Notes to Reviewer dans la section 1.0.7. [Insérer la confirmation figurant sous le Module 3.2.P.2.1.2 dûment rempli, sous *Excipients*.]

(*) *S'il y a lieu, présenter un tableau récapitulatif de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution.* [Insérer un tableau récapitulatif des données sur la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et des lots visés figurant sous le Module 3.2.P.2.2.1 dûment rempli, *Développement de la formulation*.]

2.3.P.3 Fabrication (marque nominative, forme posologique)

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

- (*) Les renseignements sur le(s) fabricant(s). [Insérer le Module 3.2.P.3.1 dûment rempli.]
- (*) L'information inscrite sous 3.2.P.3.2 sur la formule et la taille des lots. Dans le cas d'un produit en cours de développement, l'intervalle de tailles de lot proposé ne doit pas dépasser $\pm 20\%$ de l'expérience de fabrication actuelle du produit médicamenteux, à moins qu'il ne soit étayé par des données de développement pharmaceutique. [Insérer le tableau récapitulatif sur la formule des lots figurant sous le Module 3.2.P.3.2 dûment rempli.]
- (*) Une 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 le Module 3.2.P.3.3 dûment rempli.]
- (*) Le schéma du procédé de fabrication présenté sous 3.2.P.3.3. [Insérer le schéma du procédé figurant sous le Module 3.2.P.3.3 dûment rempli.]

- (*) Une discussion 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 figurant sous le Module 3.2.P.3.4 dûment rempli comme suit : un résumé des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation; une discussion des contrôles en cours de fabrication retenus 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 le Module 3.2.P.3.4 dûment rempli.]

- Brève description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé, figurant sous 3.2.P.3.5 [Insérer un sommaire des études de validation et d'évaluation du procédé indiquées dans le Module 3.2.P.3.5 dûment rempli.]

2.3.P.4 Contrôle des excipients (marque nominative, forme posologique)

(*) Inclure un résumé des données sur la qualité des excipients figurant sous le Module 3.2.P.4 avec la déclaration suivante dans le SGQ-B ou le DCIP-B : « Confirmation 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 l'information figurant sous le Module 3.2.P.4 dûment rempli 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 (marque nominative, forme posologique)

(*) *Indiquer les spécifications présentées sous 3.2.P.5.1.* [Insérer les spécifications du produit médicamenteux figurant sous le Module 3.2.P.5.1 dûment rempli.]

(*) Inclure un résumé de la justification des spécifications, (*) un résumé des méthodes analytiques, un résumé de la validation des méthodes analytiques, ainsi que de la caractérisation des impuretés. [Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.P.5 dûment rempli 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.]

(*) Préciser la norme de référence déclarée du produit médicamenteux par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité pour la libération et des essais de

stabilité post-approbation. [Insérer l'information sur la norme de référence déclarée du produit médicamenteux, présentée sous le Module 3.2.P.5.1 dûment rempli.]

(*) *Présenter 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 utilisés pour les études *in vivo* et des lots récents de production figurant sous le Module 3.2.P.5.4 dûment rempli.] Pour une DEC ou une 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.P.6 Matériels ou normes de référence (marque nominative, forme posologique)

(*) Présenter l'information figurant sous 3.2.P.6 (présentation sous forme de tableaux s'il y a lieu incluant le ou les nom(s) et l' (les) utilisation(s)). [Insérer l'information sur les matériels ou normes de référence utilisés pour les épreuves de contrôle du produit médicamenteux, figurant sous le Module 3.2.P.6 dûment rempli.]

2.3.P.7 Dispositif de fermeture des contenants (marque nominative, 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 le Module 3.2.P.7 dûment rempli.]

2.3.P.8 Stabilité (marque nominative, 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 conservation, 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 le Module 3.2.P.8.1 dûment rempli.] Pour une DEC ou une DEC-M, produire toute l'information disponible qui a été compilée à ce jour.

Produire le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit sous 3.2.P.8.2. [Insérer le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement à l'égard de la stabilité figurant sous le Module 3.2.P.8.2 dûment rempli.]

(*) *Présenter un résumé 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 le Module 3.2.P.8.3 dûment rempli.]

2.3.A

ANNEXES

2.3.A.1 Installations et équipement (nom usuel/marque nominative, fabricant)

(* Pour les produits dérivés de sources humaines), inclure un résumé de l'information sur les installations et les procédures de nettoyage de l'équipement appropriés qui entre en contact avec le produit, ainsi que la validation de ces procédures de nettoyage décrites sous 3.2.A.1. [Insérer un résumé de l'information sur les installations et l'équipement présentée sous le Module 3.2.A.1 dûment rempli.]

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

(*) Présenter une discussion sur les mesures mises en œuvre pour le contrôle des agents endogènes et fortuits en cours de production. [Insérer l'information figurant sous le Module 3.2.A.2 dûment rempli comme suit : résumé des mesures utilisées pour éviter et contrôler les agents fortuits non viraux durant la production, présentées sous **Agents fortuits non viraux**; résumé 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**; résumé des mesures utilisées pour sélectionner, mettre à l'épreuve, 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 résumé 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 figurant sous le Module 3.2.A.2 dûment rempli, sous **Études de la clairance virale**.]

(*) Produire un calcul détaillé 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 sous le Module 3.2.A.2 dûment rempli, sous **Études de la clairance virale**.]

2.3.A.3 Excipients

(*) Présenter un résumé des excipients décrits sous 3.2.A.3 et de leur pertinence d'utilisation et une discussion des risques qui leur sont associés. [Insérer le résumé des excipients figurant sous le Module 3.2.A.3 dûment rempli.]

2.3.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

Une brève description de l'information propre à la région, fournie sous « 3.2.R », devrait être incluse, le cas échéant. Au Canada, cela peut se limiter à un résumé de l'instrument médical fourni sous 3.2.R.2 et de l'évaluation de la biosimilarité fournie dans la section 3.2.R.5, le cas échéant.

Fin des « Directive sur le Module 2.3 du SGQ »

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 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, en 3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX, en 3.2.A ANNEXES et en 3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX.

L'information sur la qualité produite dans le Module 3 doit être à jour, complète, adéquatement détaillée, pertinente et suffisante pour appuyer l'approbation 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), l'information sur la qualité doit 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 lignes directrices techniques sur la qualité de l'ICH, il faut produire l'information pertinente décrite dans ces lignes directrices techniques dans les sous-sections appropriées de 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-B (Drogues de l'annexe D)) et du Document certifié d'information

sur les produits - biologiques (DCIP-B) (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 ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH, la section Qualité du Module 3 faisant partie du « Common Technical Document », le document « Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues », et les lignes directrices sur les données d'appui sur la qualité (présentées dans le Module 3 sous 2.3.5), doivent être utilisées comme référence pour préparer les données sur la qualité requises dans le Module 3 pour un produit biothérapeutique ou sanguin. Toutefois, dans cette ligne directrice, concernant les données d'appui sur la qualité à fournir, les lignes directrices de l'ICH sur la préparation de l'information sur la qualité pour le Module 3 ont été reproduites, simplifiées par l'exclusion de la ligne directrice de l'ICH pour les NEC et intégrées aux lignes directrices de Santé Canada afin de fournir au requérant une ligne directrice consolidée et pratique sur la manière de réunir l'information sur la qualité pour une présentation de drogue canadienne. Ces lignes directrices couvrent des sujets qui ne sont pas nécessairement abordés dans les lignes directrices techniques sur la qualité de l'ICH et contiennent des renseignements qui doivent être pris en considération durant le développement du médicament ainsi que pour la préparation d'une présentation de drogue.

On trouvera dans les lignes directrices sur les données d'appui sur la qualité 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 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-B et du DCIP-B, le requérant est invité à suivre notamment les lignes directrices sur les données d'appui sur la qualité pour la préparation des résumés d'information ou des tableaux récapitulatifs facilement identifiables par la mention « [recopier l'information dans le SGQ-B ou le DCIP-B sous une certaine section.] ».

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 lignes directrices sur les données d'appui sur la qualité, la référence aux BPF a été omise dans la plupart des sections, même si le requérant doit s'y reporter 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 les extraits allergéniques

Pour les extraits allergéniques traditionnels, le matériel de départ, le prétraitement et l'extraction de l'allergène devraient être inclus dans la section 3.2.S (Substance médicamenteuse) sous les diverses sections, le cas échéant. La production de l'extrait final devrait être résumée à la section 3.2.P (Produit médicamenteux). Pour de nouvelles formes d'extraits allergéniques modifiés, communiquez avec la DMBR pour obtenir des conseils.

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 chacune des substances médicamenteuses.

**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 biothérapeutiques 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 fabriqué par plus d'un fabricant et pour lesquels il existe des différences dans l'information 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 ce 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 »);

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 l'information 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 toutes sections et sous-sections visées, afin de permettre de distinguer clairement l'information pour chaque formulation et produit médicamenteux. Dans ce cas, la numérotation des sections et des sous-sections doit demeurer séquentielle.

- par exemple, *3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation (nom, formulation « d'origine », forme posologique);*
3.2.P.2.2.1 Développement 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 toutes sections et sous-sections visées, afin de permettre de distinguer clairement l'information sur chaque produit médicamenteux. Dans ce 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 teneur :

(p. ex. 100 UI/fiole, 500 UI/fiole, 1 000 UI/fiole.) La teneur doit être indiquée dans le titre de toute section, sous-section ou présentation de l'information visée, afin de permettre de distinguer clairement l'information sur chaque teneur. Dans ce cas, la numérotation des sections et des sous-sections doit demeurer séquentielle.

p. ex. différentes teneurs 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 à 110 IU/fiole	450 à 550 IU/fiole	800 à 1 200 IU/fiole
Protéines totales	Micro-Kjeldahl	< 1,0 mg/ml	< 1,0 mg/ml	< 1,0 mg/ml
pH	Potentiométrique	6,6 à 7,4	6,6 à 7,4	6,6 à 7,4

S'il a besoin d'instructions additionnelles pour remplir ce module, le requérant doit consulter le BAR.

2.3.3 Présentation 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 cette ligne directrice ainsi que la ligne directrice de l'ICH « *ICH Guideline M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Annex: Granularity Document* » (https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf) 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 aux fins du Module **3.2.R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX (pour le Canada)**, un document distinct doit être produit pour les sections **3.2.R.2 Instruments médicaux**, **3.2.R.4 Rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB)**, **3.2.R.5 Évaluation de la similarité**, **3.2.R.6 Évaluation sur place** et **3.2.R.8 Information sur la gestion du cycle de vie du produit** 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 précisément 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 de l'information d'ordre régional dans les sections 3.2.S (S Substance médicamenteuse) ou 3.2.P (Produit médicamenteux), 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 long rapport d'étude ou d'un dossier d'établissement). L'approche choisie doit également respecter les instructions sur la définition d'un document sur la qualité - se reporter à la directive de l'ICH «*M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use under the Annex: Granularity Document* » (https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf). 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 à l'information 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 demande de numéro d'identification de drogue pour un produit biologique (DINB), l'information du Module 3 ne doit être produite 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 pour obtenir d'autres instructions sur les exigences portant sur les 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 est important pour les sous-sections ou parties présentant un astérisque (*) juxtaposé aux instructions ou à un titre dans le Module 2.3, ces données doivent être produites séparément dans la section appropriée du Module 3.

Il est logique que, selon le stade de développement 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. 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 exemple par l'usage de couleurs ou d'une police de caractère différente pour le texte). Une chronologie résumée des modifications apportées au procédé de fabrication doit être tenue à jour tout au long de chaque phase d'étude clinique du développement 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 développement 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 à l'information sur la qualité, si le volume des données d'appui est important pour les sous-sections ou les parties présentant un astérisque (*) juxtaposé aux instructions ou à un titre dans le Module 2.3, 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 :

- M4
- M4Q
- M4Q Quality & Answers / Location Issues

Lignes directrices de Santé Canada :

- Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité
- Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais

cliniques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>)

- Organisation et emplacement des documents pour le module 1 canadien (disponible sur demande)
- Demandes d'essais cliniques en format eCTD (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format Electronic Common Technical Document (eCTD) (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format non-eCTD (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html>)

2.3.5 Ligne directrice sur les données d'appui sur la qualité

Le texte suivant les titres de sections n'a qu'une fonction d'explication et d'illustration. Le contenu de ces sections doit 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 cette ligne directrice, 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 cette ligne directrice, et ces deux éléments peuvent dépendre des instructions à l'échelle régionale.

Début des « Directives sur le Module 3: Qualité »

3.1 TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3

Inclure une table des matières à la demande déposée.

3.2 PRÉSENTATION DES DONNÉES

3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE¹ (NOM, FABRICANT)

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

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

Inclure l'information sur la nomenclature de la substance médicamenteuse. Par exemple :
[Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.1.]

- Dénomination commune internationale (DCI) recommandée;

¹ 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.

- Nom officinal au besoin;
- Nom(s) chimique(s);
- Code de la compagnie ou code 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 attribué par le Chemical Abstracts Service (CAS).

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

Donner une brève description de la ou des formule(s) structurale(s) des autres drogues de structure similaire si cela est utile. [Copier cette information dans le SGQ-B 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-B sous 2.3.S.1.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

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

3.2.S.2.1 *Fabricants (nom, fabricant)*

Indiquer, dans un tableau récapitulatif, 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 épreuves de contrôle de qualité (voir l'exemple ci-après). S'il y a plus d'un site d'épreuves de contrôle de qualité, les essais officinaux et/ou non-officinaux effectués dans chacun des sites doivent être énumérés. [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Renseignements sur le fabricant; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Fabricant(s)*]

Nom et adresse	Responsabilités
Établissement A	Fabricant de la substance médicamenteuse Évaluation des contrôles en cours de fabrication Essais de libération, incluant toutes les méthodes officinales et les méthodes non-officinales
Établissement B	Fabrication et entreposage des banques de cellules primaires et de travail Essais de stabilité (par exemple, apparence, SE-HPLC, SDS-PAGE)
Établissement C	Essais de stabilité (par exemple, activité, RP-HPLC) Essais du produit en vrac non traité

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

Pour les produits biotérapeutiques conventionnels :

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 l'information sur le procédé de fabrication, qui commence généralement par l'extraction du matériel de départ, la purification et les réactions de modification, le remplissage et les conditions d'entreposage et d'expédition.

Le requérant doit 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, taille des lots, regroupement et temps de rétention). [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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, incluant l'information relative au regroupement des extraits 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. Copier cette information dans le

DCIP-B (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.]

Extraction, purification, réactions de modification, et formulation (le cas échéant)

Produire un schéma du procédé qui illustre les étapes de purification (c.-à-d. chaque opération) de l'extraction du matériel de départ jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance médicamenteuse. Toutes les étapes et tous les intermédiaires ainsi que l'information pertinente 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-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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. 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), les excipients, l'équipement principal (détails indiqués sous 3.2.A.1) et les matériels. Pour les matériels comme les membranes filtrantes et les résines de chromatographie, de l'information sur les conditions d'utilisation et de réutilisation devrait également être fournie (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-B 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. (Les détails doivent être indiqués sous 3.2.S.2.5.); copier cette information dans le DCIP-B (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.]

Fournir les 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. [Copier cette information dans le SGQ-B 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-B 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A 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) (GUI-0027)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

Pour les produits biothérapeutiques :

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 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 (les) récolte (s), la purification et les réactions de modification, le remplissage et les conditions 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 et durée(s) de rétention). [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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 toute l'information concernant le regroupement des récoltes 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. Copier cette information dans le DCIP-B (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.]

Culture cellulaire et récolte

Produire un schéma qui illustre la voie de fabrication allant de l'inoculum 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 intermédiaires. L'information pertinente pour chaque stade, telle que le temps de duplication de la population, la concentration des cellules, le volume, le pH, le temps de culture, le temps de rétention et la température, doit être produite. Les étapes critiques et les intermédiaires critiques pour lesquels des spécifications ont été établies (voir 3.2.S.2.4) doivent être identifiées. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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 l'information 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). Fournir les 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Purification, réactions de modification et formulation (le cas échéant)

On doit produire un schéma du procédé qui illustre les étapes de purification (c.-à-d. chaque opération) de la récolte des matières brutes jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance médicamenteuse. Toutes les étapes et tous les intermédiaires ainsi que l'information pertinente pour chaque stade (p. ex. volumes, pH, temps de traitement critique, temps de rétention, température et profils d'élution et

sélection des fractions, entreposage des produits intermédiaires s'il y a lieu) doivent être inclus.

Les étapes critiques pour lesquelles des spécifications sont établies comme mentionné sous 3.2.S.2.4 doivent être identifiées. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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), les excipients, l'équipement principal (détails indiqués sous 3.2.A.1) et les matériels. Pour les matériels comme les membranes filtrantes et les résines de chromatographie, de l'information sur les conditions d'utilisation et de réutilisation devrait également être fournie (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-B 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. Copier cette information dans le DCIP-B (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.] (Les détails doivent être indiqués sous 3.2.S.2.5.)

Fournir les 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. [Copier cette information dans le SGQ-B 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-B 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-B 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) (GUI-0027)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

Pour les produits sanguins :

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, y compris les conditions de mise en commun du plasma, du fractionnement, du remplissage, de l'entreposage et de l'expédition.

Définition des lots et des échelles de production

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

Fractionnement et/ou purification

Produire un schéma qui illustre la voie de fabrication allant de la mise en commun du sang ou du plasma par le fractionnement et/ou la purification jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance médicamenteuse. Les étapes ou processus de fabrication qui sont intentionnellement inclus pour l'inactivation ou l'élimination virale devraient être indiqués de façon claire. Le schéma doit inclure toutes les étapes (c.-à-d. chaque opération) et les intermédiaires. L'information pertinente pour chaque stade, telles que volumes, pH, temps de traitement critique, temps de rétention, température et profils

d'élution et sélection des fractions, calcul du rendement aux étapes critiques de fabrication et entreposage des produits intermédiaires s'il y a lieu, doit être inclus. 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-B sous 2.3.S.2 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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 de l'information sur les aspects suivants : échelle de production; solutions tampons, réactifs 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). Pour les matériels comme les membranes filtrantes et les résines de chromatographie, de l'information sur les conditions d'utilisation et de réutilisation devrait également être fournie (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).

On doit décrire les procédures de retraitement et les critères de retraitement de tout intermédiaire ou de la substance médicamenteuse (détails fournis sous 3.2.S.2.5). Fournir les 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 sous 3.2.S.2.4.) [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. Copier cette information dans le DCIP-B (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.]

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-B 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-B sous 2.3.S.2 : Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A 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) (GUI-0027)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

3.2.S.2.3 *Contrôle des matériels (nom usuel, 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 matériel 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 de culture, 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 :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B et Q11

Contrôle des matériels sources et de départ d'origine biologique

Fournir un résumé de l'information sur l'innocuité 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) (GUI-0027)

Fournir de l'information détaillée 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. On peut par exemple utiliser un tableau récapitulatif : [copier le tableau récapitulatif rempli dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la

fabrication de la substance médicamenteuse, y compris la ou les banques de cellules primaires (BCP) et la ou les banques de cellules de travail (BCT); copier le tableau récapitulatif dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Contrôle des matériels* : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

Matière première biologique	Source biologique	Pays d'origine	Fabricant	Étape	Pertinence d'utilisation

Des certificats de conformité liés à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) pour les monographies de la pharmacopée européenne (CEP) émis par la Direction européenne pour la qualité des médicaments et des soins de santé (DEQM) du Conseil de l'Europe peuvent être utilisés à l'appui des matières premières, les réactifs auxiliaires ou les réactifs à risque de transmettre des agents liés à l'EST et à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Pour les produits biothérapeutiques conventionnels

Fournir de l'information détaillée sur la pertinence d'utilisation des matières de départ d'où est extrait le produit biothérapeutique. Cette information doit inclure le pays d'origine du donneur, les critères de sélection pour les donneurs et tous les essais de contrôle de qualité associés au matériel de départ, ainsi que les conditions d'entreposage et d'expédition. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources 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 et Q5C

Pour les produits biothérapeutiques

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-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine

biologique utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse.] Toute référence documentaire d'appui doit être présentée 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 épreuve de contrôle 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 de la lignée cellulaire durant la production et l'entreposage (y compris les procédures et un résumé détaillé des protocoles de qualification utilisés pour produire la banque de cellules primaires et la banque de cellules de travail), tel que décrit dans 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-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse; copier le nom de la ou des banques de cellules primaires et des banques de cellules de travail dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Contrôle des matériels.*]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A, Q5B, Q5C et Q5D

Pour les produits sanguins

Origine et prélèvement des matériels sources et de départ

Décrire l'origine des unités de sang, de sérum ou de plasma (p. ex., plasma d'origine humaine ou animale, plasma récupéré ou plasma destiné au fractionnement). Fournir de l'information détaillée sur tous les établissements et sous-traitants utilisés pour le prélèvement du sang ou du plasma, y compris leur nom et adresse, le ou les pays d'où proviennent les dons de sang ou de plasma, des renseignements sur la prévalence des marqueurs de maladies infectieuses pertinents dans la population auprès de laquelle ils effectuent les prélèvements, comparativement à ceux que l'on trouve dans les sources nord-américaines, et la documentation récente (datée) associée à la certification réglementaire; l'homologation ou l'inspection des établissements qui effectuent les

prélèvements de sang ou de plasma ou la licence d'établissement de ces sites. Le ou les organismes de réglementation devraient être indiqués.

Fournir l'information sur les contrôles, les bonnes pratiques de fabrication et les procédés utilisés pour prélever le sang ou le plasma (p. ex., les procédures opérationnelles normalisées, les procédés de report en raison de résultats réactifs, les algorithmes de réintégration des donneurs, les périodes d'attente, la mise en quarantaine et l'élimination des matériels inappropriés, le système de tenue à jour des renseignements sur les donneurs et d'exécution des enquêtes sur les produits transfusés et d'étude des dons antérieurs, les procédés liés à l'examen continu de l'information épidémiologique, l'information après le don et l'information sur la séroconversion, le contrôle de l'étiquetage, de l'expédition et de l'entreposage des unités individuelles, le mécanisme et la fréquence de la conduite d'audits internes sur la qualité et de leur évaluation, et le système de maintien des installations de prélèvement de sang ou de plasma. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

S'il y a lieu, un renvoi doit être fait à une fiche maîtresse (FM) dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information doit être produite dans le Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices régionales appropriées et/ou les autorités réglementaires pour plus de détails.

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice : Règlement sur le sang

Admissibilité du donneur, essai et dépistage

Fournir de l'information détaillée sur la sélection ou l'exclusion du donneur (p. ex., évaluation des antécédents du donneur, questionnaire oral et écrit, examen physique et formulaire de consentement éclairé) et sur le dépistage des dons individuels de sang ou de plasma pour les marqueurs appropriés de maladies transmissibles par le sang (p. ex., sang ou plasma d'origine humaine : AgHBs, anticorps contre le VIH-1, anticorps contre le VIH-2, anticorps contre le VHC, antigène p24 (Ag p24), anti-HBc, syphilis et TAN pour l'ARN du VHC, l'ARN du VIH-1, l'ARN du VHA, l'ADN du VHB, l'ADN du parvovirus B19) à l'aide de méthodes analytiques appropriées et validées en ce qui concerne la sensibilité, pour différents génotypes et différentes spécificités, devraient être fournies pour appuyer la pertinence de la source ou du matériel de départ utilisé et pour qualifier le donneur. Fournir des renseignements sur les méthodes analytiques, y compris le nom, le

fabricant, la génération et la limite d'acceptation d'une trousse d'essai, et la date d'approbation et l'organisme de réglementation l'ayant homologuée. On peut par exemple utiliser un tableau récapitulatif :

Marqueur de MT	Essai	Fabricant	Génération	Limite d'acceptation	Approbation réglementaire

[Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

S'il y a lieu, un renvoi à une FM doit être fait, et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada d'examiner cette information doit être produite dans le Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices régionales appropriées et/ou les autorités réglementaires pour plus de détails.

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice : Règlement sur le sang
- Ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

Mesures d'innocuité additionnelle en ce qui concerne les matériels sources et/ou de départ

Fournir des renseignements sur les précautions supplémentaires prises par le ou les fabricant(s) du produit sanguin, tant en collaboration que sous contrat avec le(s) établissement(s) de prélèvement de sang ou de plasma, afin d'assurer la sécurité et la qualité du sang ou du plasma utilisé pour d'autres activités de fabrication (p. ex., des systèmes de traçabilité et de rétrospection des dons antérieurs pour effectuer le suivi des dons individuels, soit du donneur, à l'établissement de prélèvement jusqu'au au lot de produit médicamenteux et vice versa, le suivi post-commercialisation et le suivi clinique des receveurs pour la transmission virale et d'autres effets indésirables).

[Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Description des matériels sources et de départ et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.]

S'il y a lieu, un renvoi doit être fait à une fiche maîtresse (FM) ou à un dossier d'établissement dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information doit être produite dans le

Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices régionales appropriées et/ou les autorités réglementaires pour plus de détails.

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice : Règlement sur le sang
- Ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

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

Étapes critiques :

Indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification comprenant les données expérimentales) aux étapes critiques recensées sous 3.2.S.2.2 du procédé de fabrication pour s'assurer que le procédé est sous contrôle. 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*, le cas échéant. [Présenter un résumé de cette section dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Sélection des étapes de fabrication, des contrôles du procédé et des critères d'acceptation; copier ce résumé dans le DCIP-B (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 discussion 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-B sous 2.3.S.2 : Discussion de la sélection et de la justification des étapes de fabrication, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation.]

Intermédiaires :

Pour les produits biotérapeutiques conventionnels et les produits biotérapeutiques

Présenter l'information détaillée sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B et Q11

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

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5C

Pour les produits sanguins

Présenter des données détaillées sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés durant le procédé. Cela doit comprendre des renseignements sur la mise en commun des unités de plasma individuelles. (p. ex., la taille totale du pool de sang ou de plasma, en tenant compte de toute mise en commun initiale, combinée à tout mélange de lots distincts ou à l'utilisation de tout matériel sanguin ou dérivé du plasma utilisé comme auxiliaires de traitement pendant la fabrication) et le dépistage du ou des pools de sang ou de plasmas) pour les marqueurs transmissibles par le sang appropriés (p. ex., pour les pools de plasma humain : AgHBs, anticorps contre le VIH-1, anticorps contre le VIH-2, anticorps contre le VHC et TAN pour l'ARN du VHC, l'ARN du VIH-1, l'ARN du VHA, l'ADN du VHB, l'ADN du parvovirus B19) à l'aide de méthodes analytiques appropriées et validées (inclure un résumé de l'information sur les tests viraux sous 3.2.A.2). Fournir des renseignements sur les méthodes analytiques, y compris le nom, le fabricant, la génération et la limite d'acceptation d'une trousse d'essai, et la date d'approbation et l'organisme de réglementation l'ayant homologuée. On peut par exemple utiliser un tableau récapitulatif :

Marqueur de MT	Essai	Fabricant	Génération	Limite d'acceptation	Approbation réglementaire

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B et Q11

Lignes directrices de Santé Canada :

- Ligne directrice : Règlement sur le sang

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 dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Intermédiaires critiques; copier ce résumé dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires* : Intermédiaires critiques.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5C

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

Inclure les études de validation et/ou d'évaluation du procédé aseptique et la stérilisation.

On doit produire suffisamment d'information 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 d'étude doit appuyer le procédé de fabrication actuel proposé et son échelle de production pour l'usage commercial, y compris les données démontrant l'uniformité du rendement et de la production et le degré de pureté. Le rapport de l'étude de validation du procédé et les protocoles pour l'étendue de la réutilisation et de la régénération des colonnes et des membranes doivent être présentés, y compris les résultats des essais faits 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 procédure de retraitement proposée et décrite sous 3.2.S.2.2 et les critères de retraitement de tout intermédiaire de la substance médicamenteuse doivent être discutés. 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 dans le SGQ-B 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 leurs validations 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 l'ICH :

- Q11

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice sur la validation des procédés de nettoyage (GUIDE-0028)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication (nom, fabricant)

Indiquer l'historique de développement 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 expliqué. On doit fournir les renseignements pertinents sur les lots de substance médicamenteuse fabriqués durant le développement, tel que le numéro de lot (et les numéros de lots de produits médicamenteux subséquents), la date de fabrication, l'échelle de production 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 (et/ou de l'intermédiaire, au besoin). Pour les modifications au 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 médicamenteuse (voir Q5E et Q6B pour plus de détails). On doit inclure une discussion 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) et/ou dans d'autres modules de la présentation. [Copier cette information dans le SGQ-B 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 concernant les 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.

[Présenter - un résumé des principaux changements apportés à la fabrication tout au long du développement et les conclusions de l'évaluation utilisée quant à l'uniformité du produit dans le SGQ-B sous 2.3.S.2 : Sommaire des principaux changements apportés à la fabrication.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5E, Q6B, Q9, Q10 et 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 associées au produit, fournir des détails sur la structure primaire, secondaire, tertiaire et/ou d'ordre supérieure, les formes post-traductionnelles (p. ex. glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques, s'il y a lieu. Pour les produits biotérapeutiques conventionnels, fournir cette information dans la mesure du possible.

[Présenter une description résumée du produit désiré et des substances associées au produit ainsi qu'un résumé des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation, tel que la structure primaire et celles d'ordre supérieure et l'activité biologique dans le SGQ-B sous 2.3.S.3 : Description du produit désiré; copier ce résumé dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Caractérisation : *Détermination de la structure et des autres caractéristiques*.] Pour le DCIP-B, le tableau ci-dessous peut être utilisé pour résumer l'information.]

Attribut de qualité	Méthode d'analyse	Résumé des résultats

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)

On doit inclure des renseignements 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 destinés aux 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 le SGQ-B sous 2.3.S.3 : Tableau récapitulatif des données; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Caractérisation : *Impuretés*.]

Impureté	Limite proposée	Utilisation des lots et du numéro de lot								
		Lots utilisés dans les études toxicologiques			Lots utilisés dans les études cliniques			Lots à l'échelle commerciale proposés		
Impuretés associées au produit										
Impuretés liées au procédé										
Solvants résiduels										

L'information doit également comprendre une discussion des résultats qui approchent ou dépassent les limites. Justifier le choix des tests utilisés, les limites proposées et leur qualification, y compris une stratégie de contrôle pour chaque impureté (un renvoi à la section S.2.6 ou S.4.5 peut être fait, le cas échéant). Les limites proposées doivent être appuyées par des preuves, le cas échéant (par exemple, les limites toxicologiques, la NOAEL, l'EJA, etc.).

Si non-inclus dans la section S.4.5, justifier également l'exclusion de tout essai d'impuretés des épreuves de contrôle de qualité utilisés pour la libération en raison de leur présence à l'état de traces, s'il y a lieu. Cette information peut être produite dans les

tableaux récapitulatifs suivants [copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.3 : Méthode de qualification des taux d'impuretés.]

Impureté liée au procédé ou impureté inorganique ou solvant résiduel	Source des impuretés (c'est-à-dire étape de fabrication ou matière première, solvant)	Stratégie de contrôle et limite proposée (c.-à-d. surveillé par contrôles en cours de fabrication, contrôlé en tant que spécification de , démonstration de l'élimination)	Quantité maximale autorisée (s'il y a lieu)	Preuves à l'appui pour garantir l'innocuité et/ou la justification scientifique (s'il y a lieu)

Impuretés associées au produit	Stratégie de contrôle et limites proposées (c.-à-d. surveillé par contrôle en cours de fabrication, contrôlé en tant que spécification de libération, démonstration de l'élimination)	Preuves à l'appui pour garantir l'innocuité et/ou justification scientifique (s'il y a lieu)

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 *Spécifications (nom, fabricant)*

On doit indiquer les spécifications de la substance médicamenteuse. Par exemple, les spécifications peuvent être présentées au moyen d'un tableau indiquant 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-B sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse : Spécification sous 3.2.S.4.1; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle de la substance médicamenteuse : *Spécification* : Norme déclarée de la substance médicamenteuse.]

La norme de référence déclarée de la substance médicamenteuse (p. ex. Annexe B, norme du fabricant ou norme reconnu) par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité pour la libération doit être précisé. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse : Norme de référence

déclarée de la substance médicamenteuse; copier cette information dans le *DCIP-B* (*drogues visées à l'Annexe D*) sous Contrôle de la substance médicamenteuse : *Spécification* : Norme de référence déclarée de la substance médicamenteuse.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

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

Il faut fournir les méthodes analytiques utilisées pour les épreuves de contrôle de qualité de la substance médicamenteuse (c.-à-d. la PON).

[Présenter un résumé des méthodes analytiques dans le SGQ-B sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse : 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).]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

3.2.S.4.3 Validation des méthodes d'analyse (nom, fabricant)

Présenter l'information sur la validation des méthodes analytiques, y compris les données expérimentales sur les méthodes analytiques utilisées pour les épreuves de contrôle de qualité de la substance médicamenteuse. Cette information doit également inclure les protocoles de validation et les rapports.

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

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q2(R1) et Q6B

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

Une description des lots et les résultats d'analyses des lots doivent être fournis. 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 des lots de validation produites dans la présentation ont été générées par la société responsable des épreuves de contrôle de qualité 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 analytiques, 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 cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse : Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

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. Bien que les spécifications de la substance médicamenteuse ne sont qu'un élément de la stratégie de contrôle globale, cette section peut être utilisée pour résumer la stratégie de contrôle de la substance médicamenteuse (ou identifier l'endroit où la stratégie de contrôle est localisée dans la présentation).

[Présenter un résumé de la justification de la substance médicamenteuse dans le SGQ-B sous 2.3.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse : Sommaire de la justification des spécifications.] (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).)

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q3C, Q3D, Q6B et Q11

3.2.S.5 *Matériels ou normes de référence (nom usuel, fabricant)*

Il faut fournir des renseignements sur les matériels ou normes de référence utilisés pour l'analyse de la substance médicamenteuse, y compris les procédés et un résumé détaillé des protocoles pour la qualification des matériels à venir. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.5. Matériels ou normes de référence; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Matériels ou normes de référence*]

Au moment de la présentation d'une demande de mise en marché (PDN ou DIN-B), il est recommandé de mettre en place un programme de normes de référence à deux niveaux.

Références :

Lignes directrices 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 composante de l'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-B sous 2.3.S.6. Dispositif de fermeture des contenants; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Dispositif de fermeture des contenants.*]

On doit préciser les méthodes non officinales (avec validation) utilisées pour la libération du système de fermeture du contenant, le cas échéant.

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

La pertinence du dispositif de fermeture des contenants 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 l'adsorption vers le contenant et la migration ainsi que l'innocuité des matériaux de construction.

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) (GUI-0027)

3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

3.2.S.7.1 Sommaire et conclusion sur la stabilité (nom usuel, 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 sous contraintes, ainsi que les conclusions concernant les conditions d'entreposage et la durée de conservation. 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 durée de conservation. [Copier cette information résumée dans le SGQ-B sous 2.3.S.7 : Sommaire des études; copier cette information résumée dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : Stabilité : *Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.*]

L'information sur les lots de stabilité et la généalogie des lots doit également être fournie. Cette information peut être produite dans le tableau récapitulatif suivant.

Numéro de lot de la substance médicamenteuse	Désignation du lot (phase de développement ou validation du procédé)	Taille du lot	Lieu et procédé de fabrication	Date de fabrication	Type d'étude de stabilité	Données sur la stabilité présentement disponibles

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A, Q1B, Q5C et Q6B

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

Présenter le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement annuel à l'égard de la stabilité. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.S.7 : Protocole de stabilité post-approbation; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE : *Protocole de stabilité post-approbation et engagement à l'égard de la stabilité*]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A, Q5C et Q7

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 sous contraintes) 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.

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

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A, Q1B, Q1E, Q1F, Q2(R1), Q5C Q6B et Q7

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-B 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);
- Description² des diluants de reconstitution connexes; et
- 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 :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

² 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.

3.2.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme posologique)

La section Développement pharmaceutique doit contenir l'information sur les études de développement 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. Cela devrait inclure un résumé et une discussion de l'évaluation des risques liés aux impuretés de nitrosamine dans le produit médicamenteux. Les études décrites ici sont distinctes des épreuves de contrôle de qualité 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 Développement pharmaceutique ou y être annexés. Toute référence documentaire d'appui doit être présentée sous 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-B sous 2.3.P.2 : Analyse de l'information.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B, Q8, Q9 et Q10

3.2.P.2.1 Composantes 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 être discutée. 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 combinés, 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, leurs concentrations et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer le rendement du produit doivent être motivés par rapport à leur fonction respective.

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

3.2.P.2.2.1 *Développement de la formulation (nom, forme posologique)*

Produire un bref résumé décrivant le développement du produit médicamenteux, prenant en considération la voie d'administration et l'usage proposé. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation commerciale (c.-à-d. composition) décrites sous 3.2.P.1 doivent être motivées. Les résultats des études comparatives in vitro 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 associés aux formulations. Par exemple, [copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.P.2 : Tableau récapitulatif de la composition.]

Composition de la formulation ou n° de code	N° de lot	Teneur	Type d'étude dans laquelle le produit a été utilisé

3.2.P.2.2.2 *Surtitrages (nom, forme posologique)*

Tout surtitrages 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 puissance et activités immunologiques doivent être mentionnés.

Références

Lignes directrices de l'ICH :

- Q8

3.2.P.2.3 *Développement 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 commercial décrit sous 3.2.P.3.3 susceptible d'influencer le rendement du produit. Il est également recommandé de comparer les différents procédés de fabrication sous forme de tableau(x) ou d'utiliser des schémas.

Faire un renvoi aux autres sections et/ou 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 concernant les 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)*

La pertinence 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 la migration, ainsi que la transmission d'humidité ou de vapeur), l'innocuité des matériaux de construction (études de bouchonnage pour les flacons multi-doses) et le rendement (notamment la reproductibilité de la dose délivrée par le l'instrument médical lorsqu'il fait partie intégrante du produit médicamenteux). On doit inclure dans la discussion du choix des matériaux et de leur compatibilité, un résumé des tests officinaux des constituants élastomères et des plastiques et du maintien du pH. Les résultats des études de compatibilité et ceux démontrant que le choix des matériaux est adéquat doivent être présentés.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q8

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) (GUI-0027)

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 multi-doses). 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.

Des études de compatibilité doivent être effectuées en ce qui concerne le produit médicamenteux commercial proposé qui entre en contact avec les dispositifs d'administration ou les dispositifs de transfert en circuit fermé (p. ex., des trousse pour administration par voie intraveineuse) et doivent inclure des études en rapport avec les substances extractives/ migrantes des appareils de dosage. Les trousse d'administration ou les dispositifs de transfert en circuit fermé les plus défavorables à utiliser pour les études de compatibilité peuvent être déterminés sur la base d'une évaluation des risques. La conception de l'étude de compatibilité, incluant les composants associés à la préparation et à l'administration des doses, le type de matériaux, les conditions sous contraintes, les temps de rétention, les températures, les essais indicateurs de la stabilité et les résultats, doit également être indiquée.

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

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

Indiquer dans un tableau récapitulatif 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 épreuves de contrôle de qualité. S'il y a plus d'un site d'épreuves de contrôle de qualité, les essais officinaux et non-officinaux effectués dans chacun des sites doivent être énumérés. Le nom de l'importateur ou du distributeur ainsi que le nom de l'essai utilisé pour le test d'identité, le cas échéant, doivent être également fournis dans le DCP-B. Fournir dans le Module 3, les données de transfert technologiques pour les essais devant être effectués pour l'importation au Canada lorsque les site d'épreuves de contrôle de la qualité sont situés dans pays non-inclus dans les ARM.[Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous

2.3.P.3 : Renseignements sur le fabricant; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P.3.1 PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Fabricant(s).*]

Nom et adresse	Responsabilités
Établissement A	Fabricant du produit médicamenteux Emballage (primaire et secondaire) et étiquetage Évaluation des contrôles en cours de fabrication Essais de libération, incluant toutes les méthodes officinales ou non-officinales Essais de stabilité (par exemple, activité, RP-HPLC)
Établissement B	Emballage secondaire/étiquetage Essais de stabilité (par exemple, stérilité, SE-HPLC, SDS-PAGE)
Établissement C	Importateur et distributeur (activité enzymatique utilisée comme essai d'identité) (†)

(†) Cette information peut être fournie dans le DCP-B seulement.

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 de qualité. L'intervalle prévu de la taille des lots commerciaux (production) doit être décrit dans la formule des lots et doit être fondé sur l'expérience de fabrication disponible. Produire un tableau récapitulatif de cette information. Par exemple, [copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.P.3 : Information sur les formules des lots; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Formule des lots.*]

N° de formule principale ou code		
Date d'approbation de la formule principale		
Teneur (allégations sur l'étiquette)		
Taille du lot (nombre d'unités posologiques)		
Ingrédient, norme d'essai	Quantité par lot	Quantité par lot
TOTAL (le cas échéant)		

Dans le cas d'un produit en cours de développement, l'intervalle proposé ne doit pas dépasser $\pm 20\%$ de l'expérience de fabrication actuelle du produit médicamenteux, à moins qu'il ne soit étayé par des données de développement pharmaceutique.

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 démontrant 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-B sous 2.3.P.3 : Schéma du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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 (p. ex. mélangeur par culbutage, homogénéisateur en ligne) et par capacité de travail, au besoin. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.3 : Description du procédé de fabrication et des contrôles.]

Pour chaque étape du procédé, on doit mentionner les paramètres pertinents, tels que le temps, la température et le 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-B 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-B sous 2.3.P.3 : Description du procédé de fabrication et des contrôles. Copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication.*] 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 :

Lignes directrices 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) (GUI-0027)

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) pour les contrôles du procédé effectué 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* pour le contrôle des excipients et/ou à 3.2.P.5.2 *Méthodes analytiques* pour le contrôle du produit médicamenteux. On doit aussi faire un renvoi à 3.2.P.4.3 *Validation des méthodes analytiques* pour le contrôle des excipients et/ou à 3.2.P.5.3 *Validation des méthodes analytiques* pour le contrôle du produit médicamenteux, le cas échéant.

[Présenter également un résumé des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication effectués et des critères d'acceptation dans le SGQ-B 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-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires* : Sommaire des étapes de fabrication critiques, des contrôles en cours de fabrication et des critères d'acceptation.]

On doit également présenter une discussion des contrôles en cours de fabrication retenus pour chaque étape de fabrication critique et une justification des critères d'acceptation proposés. Un renvoi à la section 3.2.P.2 peut aussi être fait.[Copier cette information dans le SGQ-B 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 l'information sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés aux différentes étapes du procédé. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.3 : Répertoire des intermédiaires critiques du procédé; copier cette information dans le DCIP-B (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(R1) 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/ou d'évaluation pour les étapes critiques utilisés dans le procédé de fabrication (p. ex. validation du procédé de stérilisation ou du procédé aseptique ou du remplissage). L'évaluation de l'innocuité 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 de filtration stérilisantes doit être présenté, y compris les données visant à démontrer l'uniformité de la qualité et de l'innocuité du produit médicamenteux.

La pertinence de toute procédures de retraitement proposées et décrites sous 3.2.P.3.3 et les critères de retraitement de tout intermédiaire du produit médicamenteux 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 dans le SGQ-B sous 2.3.P.3 : Description de la validation du procédé.]

Références :

Lignes directrices 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) (GUI-0027)
- Ligne directrice sur la validation des procédés de nettoyage (GUIDE-0028)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)
- Lignes directrices 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-B sous 2.3.P.4 : Contrôle des excipients.]

- (†) Pour tout excipient (non nouveau) non-officinal (ou adjuvant) pour lequel de l'information détaillée sont nécessaires pour corroborer sa qualité, son innocuité, sa pertinence d'utilisation 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) dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information doit être produite au Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

Lignes directrices de Santé Canada :

- Ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

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(R1) 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 des méthodes analytiques, 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(R1) 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-B 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 fortuits (p. ex. sources, spécifications, description des essais effectués, données sur l'innocuité virale). (Détails sous 3.2.A.2). Cette information doit également inclure la pertinence d'utilisation, le pays d'origine, le fabricant, la méthode de fabrication et les contrôles microbiologiques effectués.

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, le tableau suivant peut être utilisé. [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.P.4 : Contrôle des excipients; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle des excipients : *Excipients d'origine humaine ou animale.*]

Excipient	Source biologique	Pays d'origine	Fabricant	Pertinence d'utilisation

- † Pour tout excipient d'origine humaine ou animale qui est un produit médicamenteux en tant que tel et qui est actuellement homologué pour fins de commercialisation au Canada, présenter dans cette section une brève description de sa qualité, son innocuité et sa pertinence d'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 l'information détaillée sur la qualité nécessaire pour corroborer sa qualité, son innocuité, sa pertinence d'utilisation 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 doit être fait à une fiche maîtresse (FM) dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information doit être produite au Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A 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) (GUI-0027)
- Ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/fiches-maitresses-procedures-exigences-administratives.html>)

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 de l'information détaillée sur son innocuité et sa pertinence d'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 l'information détaillée sur la qualité nécessaire pour corroborer sa qualité, son innocuité, sa pertinence d'utilisation 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 doit être fait à une fiche maîtresse (FM) dans cette section et une lettre d'autorisation permettant à Santé Canada de prendre connaissance de cette information doit être produite au Module 1.2.6. Les requérants doivent consulter les lignes directrices 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 appropriée d'après les contrôles évalués (p. ex. historique, essais). [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.4 : Contrôle des excipients.]

Références :

Lignes directrices de Santé Canada :

- Ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/fiches-maitresses-procedures-exigences-administratives.html>)

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 épreuves de contrôle de qualité pour la libération et les essais de stabilité post-commercialisation. Les spécifications peuvent être présentées au moyen d'un tableau indiquant les paramètres d'essai, le type et le code de la méthode, la source et les limites d'acceptation pour la libération, la durée de conservation ou les deux. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.5 : Spécifications de 3.2.P.5.1;

Copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle du produit médicamenteux: *Spécifications* : Spécifications pour le produit médicamenteux.]

La norme de référence déclarée du produit médicamenteux (p. ex. Annexe B, fabricant, reconnu) par l'entreprise responsable des épreuves de contrôle de qualité pour la de libération et les essais de stabilité post-approbation doit être précisée. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.5 : Norme de référence déclarée du produit médicamenteux; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous Contrôle du produit médicamenteux : *Spécifications* : Norme de référence déclarée du produit médicamenteux.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

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

Fournir les méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux (c.-à-d. les PON).

[Présenter un résumé des méthodes analytiques dans le SGQ-B sous 2.3.S.5 : Sommaire 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).]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q2(R1) et Q6B

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

Fournir des renseignements sur la validation des méthodes analytiques, y compris les données expérimentales des méthodes analytiques utilisées pour les épreuves de contrôle de qualité du produit médicamenteux. Cette information doit également inclure les protocoles de validation et les rapports.

[Un résumé de la validation des méthodes analytiques doit être fourni dans le SGQ-B sous 2.3.P.5 : Sommaire de la validation.] (Celui-ci peut être combiné au résumé de la validation 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).]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q2(R1) et Q6B

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

Une description des lots et des résultats d'analyses des lots doit être fournis. 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. Une confirmation du fait que les données des analyses de lots de validation produites dans la présentation ont été générées par la société responsable des épreuves de contrôle de qualité de la substance médicamenteuse doit être fournie.

L'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, 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 résumé 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-B 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, le tableau suivant peut être utilisé. [Copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.P.5 : Tableau récapitulatif des analyses des lots.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q3C et Q6B

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

Fournir de l'information détaillée 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 destinés aux études cliniques, toxicologiques, de biodisponibilité ou de pharmacocinétique (PC)/pharmacodynamique (PD) 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 discussion des résultats qui approchent ou dépassent les limites. On doit justifier le choix des essais utilisés, les limites proposées et leur qualification (faire un renvoi aux sections P.2 ou P.5.6, le cas échéant). Ces limites doivent être établies en tenant compte de la totalité de ce qui sera administré au patient (c.-à-d. en combinaison avec d'autres médicaments, diluants ou solution pour perfusion IV). On doit également justifier l'exclusion de tout essai d'impuretés des épreuves de contrôle de qualité utilisés pour la libération 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 résumé 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 justification des spécifications du produit médicamenteux (3.2.P.5.6).) [Copier ce résumé dans le SGQ-B 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 proposées pour le produit médicamenteux. Bien que les spécifications du produit médicamenteux ne sont qu'un élément de la stratégie de contrôle globale, cette section peut être utilisée pour résumer la stratégie de contrôle du produit médicamenteux.

[Présenter un résumé de la justification des spécifications du produit médicamenteux dans le SGQ-B sous 2.3.P.5 : Sommaire de la justification des spécifications.] Celui-ci peut être combiné au résumé 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).

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

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

Les renseignements sur les matériels ou normes de référence utilisés pour les épreuves de contrôle de qualité du produit médicamenteux, y compris les procédures et un résumé détaillé des protocoles pour la qualification des futurs matériels de référence, doivent être fournis, s'ils ne l'ont pas déjà été dans la section « 3.2.S.5 Matériels ou

normes de référence ». [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.P.6; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Matériel ou normes de référence.*]

Au moment de la présentation d'une demande de mise en marché (PDN ou DIN-B), il est recommandé de mettre en place un programme de matériel de référence à deux niveaux.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q6B

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

Présenter une description du (des) dispositif(s) 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, la taille et l'identification (et les dimensions critiques, y compris celle de l'ouverture du goulot des fioles, avec des dessins s'il y a lieu). [Copier cette information dans le SGQ-sous 2.3.P.7; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : *Dispositif de fermeture des contenants.*]

On doit préciser les méthodes non officinales (avec validation) utilisées pour libérer le système de fermeture du contenant le cas échéant.

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), il faut fournir simplement une brève description. Pour les composants de l'emballage secondaire fonctionnels, on doit fournir des renseignements supplémentaires.

Des renseignements sur leur pertinence doivent être présentés sous 3.2.P.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) (GUI-0027)

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

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

On doit résumer les types d'études effectuées, les protocoles utilisés et les résultats de ces études. Le résumé doit inclure, par exemple, les conclusions quant aux conditions d'entreposage et à la durée de conservation et, au besoin, aux conditions d'entreposage et à la durée de conservation 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 teneur 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 durée de conservation. [Copier cette information résumée dans le SGQ-B sous 2.3.P.8 : Sommaire des études réalisées; copier cette information résumée dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous P PRODUIT MÉDICAMENTEUX : Stabilité : *Sommaire des études sur la stabilité et conclusions.*]

L'information sur les lots de stabilité et la généalogie des lots doit également être fournie. Cette information peut être produite dans les tableaux récapitulatifs suivants :

Numéro de lot du produit médicamenteux	Désignation du lot (phase de développement ou validation du procédé)	Lieu et procédé de fabrication	Date de fabrication	N° du ou des lots de fabrication de la substance médicamenteuse	Type d'étude de stabilité	Position mise à l'essai	Données sur la stabilité présentement disponibles

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A, Q1B, Q5C et Q6B

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

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

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A et Q5C

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) (GUI-0027)

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 à moins que les informations ont été fournies dans d'autres section du CTD. 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 rempli dans le SGQ-B sous 2.3.P.8 : Tableau récapitulatif.]

Les renseignements sur les impuretés se trouvent sous 3.2.P.5.5.

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q1A, Q1B, Q1E, Q1F, Q2(R1), Q5C 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) (GUI-0027)

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, ainsi que la classification de chacune des pièces. 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 dédiés à un produit ou utilisés pour plusieurs produits).

Inclure l'information sur tous les produits en développement ou approuvés (ou les types ou catégories de produits) fabriqués ou manipulés dans les mêmes aires que le produit du requérant, ainsi que la lignée cellulaire utilisée pour chaque produit, le cas échéant (par ex., *E. coli*, cellules ovariennes de hamster chinois). [Copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous A ANNEXES : *Installations et équipement.*]

Présenter une description résumée de l'équipement appropriés en contact avec le produit et son utilisation (équipement dédié ou utilisé pour plusieurs produits, 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 procédures (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. Un résumé du programme de surveillance de l'environnement, y compris les données des 12 derniers mois en ce qui concerne les zones classifiées, doit être fourni.

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

[Présenter également un résumé de toute l'information sur les installations et l'équipement dans le SGQ-B sous 2.3.A.1. **Installations et équipements**]

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice sur la validation des procédés de nettoyage (GUIDE-000028)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

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 de l'information détaillée sur l'évitement et le contrôle des agents fortuits non viraux (p. ex. agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible, prions, bactéries, mycoplasmes, champignons). 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.

Si l'on utilise des méthodes analytiques bien établies (p. ex., pharmacopées) pour le contrôle de fabrication de routine des agents fortuits, comme les bactéries, les mycoplasmes et les champignons, les renseignements détaillés devraient être fournis dans les sections appropriées des Modules 3.2.S et 3.2.P. Si des méthodes analytiques autres que celles bien établies (p. ex., pharmacopée) sont utilisées, des renseignements plus détaillés concernant ces méthodes analytiques devraient être inclus dans les Modules 3.2.S et 3.2.P.

[Présenter également un résumé des mesures utilisées pour éviter et contrôler les agents fortuits non viraux durant la production dans le SGQ-B 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 de l'information détaillée sur les études d'évaluation de l'innocuité virale. Les études d'évaluation virale doivent démontrer que les matériels utilisés dans la production, incluant tout matériel auxiliaire d'origine biologique (p. ex. les anticorps monoclonaux utilisés comme ligands d'affinité pour la purification, ou les enzymes de traitement utilisées pour activer ou modifier le produit), sont 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 reporter à Q5A, à Q5D et à Q6B, le cas échéant.

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

Matériels d'origine biologique

Fournir les renseignements essentiels pour évaluer l'innocuité 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 données connexes sous 3.2.S.2.3).

Dans le cas des produits sanguins, des renseignements sur l'admissibilité du donneur, les analyses de sang ou de plasma et le dépistage de marqueurs appropriés de maladies

transmissibles par le sang, ainsi que l'évaluation de l'innocuité pour la contamination potentielle non virale ou virale du matériel source, devraient également être fournis. (Voir les données 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 dans le SGQ-B sous 2.3.A.2 : Discussion sur les mesures. On peut également inclure un tableau récapitulatif démontrant la pertinence 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.]

Matière première biologique	Source biologique	Pays d'origine	Fabricant	Étape	Pertinence d'utilisation

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A et Q5D

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) (GUI-0027)
- Ligne directrice : Règlement sur le sang

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

Essai virologique sur le produit en vrac non traité (pour les produits biothérapeutiques et les produits biothérapeutiques conventionnels)

Conformément à Q5A et à 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.

[Présenter également un résumé des essais virologiques effectués sur le produit en vrac non traité et de la conclusion des résultats des essais dans le SGQ-B sous 2.3.A.2 : Discussion sur les mesures.]

Références :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A et Q6B

Essai virologique sur les intermédiaires (pour les produits sanguins)

Les résultats des essais virologiques sur les intermédiaires (par ex., la mise en commun du plasma) doivent être inclus. (Détails sous 3.2.S.2.4.) L'information du rapport d'étude doit être fournie de manière détaillée.

[Produire également un résumé des essais virologiques effectués sur le produit en vrac non traité et de la conclusion des résultats des essais dans le SGQ-B 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 pour l'évaluation de la clairance virale et les résultats et l'évaluation des études de clairance virale. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.A.2 : Discussion 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 :

Lignes directrices de l'ICH :

- Q5A

Présenter également un tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale. Cela doit inclure la réduction virale effectuée à la fois avec les résines vierges et usagées, à moins de justifier que les données obtenues avec des résines vierges sont appropriées pour tirer à parti les résines usagées [copier le tableau récapitulatif dans le SGQ-B sous 2.3.A.2 : Tableau récapitulatif des facteurs de réduction; copier le tableau récapitulatif dans le DCIP-B (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 log ₁₀				
	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
TOTAL Facteur de réduction log₁₀					

Présenter également le calcul du nombre de particules par dose estimé s'il y a lieu. Le calcul doit également être exprimé comme « une particule semblable à un rétrovirus par nombre de doses ». Le calcul détaillé du facteur doit être effectué sur la base du scénario de la pire éventualité. [Copier cette information dans le SGQ-B sous 2.3.A.2 : Calcul du nombre estimé de particules/dose; copier cette information dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous A ANNEXES : *Évaluation de l'innocuité des agents fortuits : 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, sa pertinence d'utilisation 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 ou 3.2.P.4.6.)

[Présenter un résumé des excipients décrits sous 3.2.A.3, leur pertinence d'utilisation ainsi qu'une analyse de leurs risques éventuels dans le SGQ-B 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. Les requérants doivent consulter les instructions régionales appropriées et les autorités réglementaires pour plus de détails.

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

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

Les dossiers de lots exécutés ne sont plus requis au moment de la présentation pour appuyer une demande de commercialisation (PDN ou DDIN-PB) ou tout changement postérieur à l'AC (S/PDN, PM ou DDIN-PB). Ils peuvent toutefois être demandés pendant l'examen et doivent être disponibles sur demande, dans un délai de 15 jours. À la demande, la documentation présentée pour les lots exécutés doit porter sur les produits fabriqués par un procédé en tous points représentatif et simulant celui appliqué à l'échelle industrielle réelle. Les notes consignées par les fabricants dans les documents de production exécutés doivent toutes être lisibles.

Dans le cas où les dossiers de lot exécutés sont demandés, les documents maîtres de production les plus à jour ne doivent être soumis que lorsqu'ils sont différents des dossiers de lots exécutés. Dans ces circonstances, le dossier maître de production doit être fourni en anglais ou en français, ainsi qu'un résumé des divergences et les raisons justifiant les différences.

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

Si un produit médicamenteux est fourni avec un instrument médical, on doit donner une description de l'instrument, 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 la Direction des instruments médicaux de Santé Canada.

Les produits mixtes peuvent être classés soit comme instruments médicaux, soit comme drogues en fonction du mécanisme d'action principal qui lui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but fixé. Les produits mixtes que l'on a classés comme instruments médicaux comprennent les dispositifs enrobés de médicament tels que les cathéters, les sondes du stimulateur cardiaque et les dispositifs imprégnés de médicament. Les produits mixtes qui ont été classés comme étant des drogues comprennent les seringues pré-remplies, les timbres transdermiques, les solutions pour le traitement des globules rouges et les implants dont le but premier est de libérer une drogue.

On doit fournir tous les renseignements sur un produit mixte qui a été classé comme étant une drogue conformément à la présente ligne directrice. La conformité aux normes

internationales (p. ex., les exigences de la norme ISO 13485) devrait être démontrée, le cas échéant. Lorsque le dispositif forme une partie de l’emballage primaire (c.-à-d. qu’il est en contact avec le produit au cours de l’entreposage), il doit être décrit à la section P.7.

Si c’est pertinent, pour les nouveaux instruments médicaux utilisés pour libérer la forme posologique qui sont indépendants du médicament (p. ex. les inhalateurs), il faut fournir la description, les renseignements touchant la composition et les spécifications. On devrait également fournir les données démontrant la conformité du dispositif d’administration. Si le dispositif est fourni avec le produit médicamenteux, on doit le décrire dans le DCIP-B.

Références :

Lignes directrices de Santé Canada :

- Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/produits-mixtes-medicaments-materiels-medicaux.html>)
- Politique sur les produits mixtes : médicaments et matériels médicaux - décisions (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/politique-produits-mixtes-medicaments-materiels-medicaux-decisions.html>)

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

Durant le processus d’examen des PDN et des DINB ainsi que pour les S/PDN et les PM, au besoin, selon les changements, Santé Canada peut demander pour des essais internes des protocoles d’essai et des échantillons ou des matériels attestant l’uniformité du procédé de fabrication. Ces échantillons à des fins d’uniformité doivent être représentatifs des changements commerciaux proposés et doivent provenir de trois à cinq lots fabriqués consécutivement.

Présenter le format du protocole d’essai proposé pour la mise en circulation et le certificat d’analyse 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.

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)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/epreuve/ligne-directrice-intention-promoteurs.html>)

3.2.R.4 Rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB) (pour le Canada) (nom, forme posologique, fabricant)

Chaque lot d'une drogue visée à l'annexe D (produits biologiques) est assujéti au Programme d'autorisation de mise en circulation des lots avant sa vente au Canada. Selon le Programme d'autorisation de mise en circulation des lots, les fabricants de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) doivent présenter chaque année à Santé Canada (DMBR) un Rapport annuel sur les produits biologiques (RAPB).

Le RAPB doit être inséré dans cette section.

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) (section 5.1)
- Modèle de rapport annuel sur les produits biologiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/modeles/rapport-annuel-produit-biologique-rapb.html>)

3.2.R.5 Évaluation de la similarité (pour le Canada) (marque nominative, forme posologique)

Les renseignements fournis pour démontrer la similitude entre un médicament biologique biosimilaire et un médicament biologique de référence devraient être fournis dans cette section, le cas échéant.

Références :

Lignes directrices de Santé Canada :

- Ligne directrice Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html>)

3.2.R.6 Évaluation sur place (pour le Canada) (nom, forme posologique, fabricant)

Durant le processus d'examen des PDN et des DINB, ainsi que des S/PDN (et des PM), au besoin selon les changements, une évaluation sur place (ESP) avant l'approbation peut être effectuée par Santé Canada afin d'appuyer les renseignements fournis dans la demande. Les documents relatifs à l'ESP, comme le calendrier de production prévu pour tous les sites de fabrication proposés qui couvrent la période d'examen, doivent être produits dans cette section à la demande du BAR.

3.2.R.7 Autres renseignements régionaux (pour le Canada) (nom, forme posologique, fabricant)

Tout autre renseignement régional fourni à l'appui d'une demande de drogue et qui n'a pas été saisi dans une autre section doit être fournie dans cette section, le cas échéant.

3.2.R.8 Information sur la gestion du cycle de vie du produit (pour le Canada) (nom, forme posologique, fabricant)

Les renseignements relatifs à l'utilisation des outils de réglementation et des outils habilitants figurant dans la norme Q12 de l'ICH devraient être fournis dans cette section (p. ex., Document sur la gestion du cycle de vie du produit, Protocole de gestion des changements après l'autorisation). Insérer un hyperlien du Document sur la gestion du cycle de vie du produit dans le DCIP-B (drogues visées à l'Annexe D) sous R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX : *Information sur la gestion du cycle de vie du produit.*]

3.3 RÉFÉRENCES DOCUMENTAIRES

Les principales publications doivent être citées, au besoin.

Fin des « Directives sur le Module 3: Qualité »

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 de nouveaux produits et substances médicamenteux

- Q1B Essais de stabilité : essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses
- Q1C Essais de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques
- Q1D Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et substances pharmaceutiques
- Q1E Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Évaluation des données de stabilité
- Q1F Paquet de données de stabilité pour les demandes d'approbation 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 l'innocuité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale
- Q5B Ligne directrice à l'intention de l'industrie : 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
- Q5E Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications
- Q6B Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie
- Q7 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA)
- Q8 Ligne directrice - Développement Pharmaceutique
- Q9 Gestion des risques liés à la qualité
- Q10 Système de qualité pharmaceutique
- Q11 Ligne directrice : développement et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques)
- Q12 Facteurs techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques
- Q13 Fabrication continue de substances et produits médicamenteux
- M4 Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- M4Q The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Quality : Quality Overall Summary (QOS) of Module 2; Module 3 : Quality
- M4Q The Common Technical Document-Quality Questions and Answers/ Location Issues (Q&A)

3.2 Lignes directrices et gabarits Santé Canada

3.2.1 Lignes directrices générales

- Feuille de route réglementaire pour les drogues biologiques (annexe D) au Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/feuille-route-reglementaire-drogues-biologiques.html>)
- Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>)
- Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »
- Organisation et emplacement des documents pour le module 1 canadien (disponible sur demande)
- Demandes d'essais cliniques en format eCTD (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format Electronic Common Technical Document (eCTD) (disponible sur demande)
- Préparation des activités de réglementation en format non-eCTD (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html>)

3.2.2 Lignes directrices générales sur la qualité

- Directive sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028)
- Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)
- Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)
- Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques (GUI-0006)
- Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)
- 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) (GUI-0027)
- 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)
- Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires
- Ligne directrice : Règlement sur le sang

3.2.4 Modèles spécifiques à la qualité des produits biologiques

- Document certifié d'information sur le produit-biologiques (DCIP-B (Drogues de l'Annexe D))

- Sommaire global de la qualité - Produits biologiques (SGQ-B (Drogues de l'Annexe D))
- Modèle de rapport annuel sur les produits biologiques