

GUI-0036: Annex 13 aux Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments utilisés dans les essais cliniques

4 février, 2026



Date de publication: 4 février 2026

Date d'entrée en vigueur: 4 février 2026

Remplace: Document d'orientation: Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036) [Santé Canada, 2009]

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

Also available in English under the title: Annex 13 to the Good manufacturing practices guide for drugs used in Clinical Trials (GUI-0036)

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec:

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

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2026

Date de publication: 4 février 2026

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

Cat.: H139-90/2025E-PDF

ISBN: 978-0-660-77413-8

Pub.: 250069

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une législation. En cas d'incohérence ou de conflit entre la législation et le présent document, la législation prévaut. Le présent document est un document administratif qui vise à faciliter le respect par la partie réglementée de la législation et des politiques administratives applicables.

Table des matières

1. Objet.....	4
2. Portée.....	4
3. Introduction.....	5
4. Gestion de la qualité pharmaceutique	7
4.1 Dossier des spécifications	7
5. Personnel.....	8
6. Locaux et équipement.....	9
7. Documentation.....	10
7.1 Spécifications et instructions	10
7.2 Commande.....	10
7.3 Formules de fabrication et instructions de traitement	11
7.4 Instructions d’emballage.....	11
7.5 Dossiers de lot.....	12
8. Production.....	12
8.1 Matériel d’emballage	12
8.2 Activités de fabrication.....	12
8.3 Modification des médicaments de comparaison	13
8.4 Procédures d’insu.....	14
8.5 Emballage.....	15
8.6 Étiquetage	15
9. Contrôle de la qualité	17
10. Libération des lots	17
11. Activités exécutées en sous-traitance	19
12. Plaintes	20
13. Rappels et retours	20
13.1 Rappels.....	20
13.2 Retours.....	21
14. Destruction.....	21
Annexe A - Glossaire.....	22
Annexe B - Références	25
Annexe C - Articles du Règlement	26

1. Objet

Le présent guide est une annexe aux [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#). Il s'applique à la fabrication, à la manipulation et à l'entreposage des médicaments destinés aux essais cliniques.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont des normes reconnues à l'échelle internationale qui s'appliquent à la fabrication de médicaments. Elles assurent la qualité et l'innocuité des médicaments.

Les médicaments destinés aux essais cliniques au Canada sont réglementés en vertu du titre 5 de la partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le Règlement). En vertu de l'alinéa C.05.010j), les promoteurs doivent s'assurer que les médicaments destinés aux essais cliniques sont fabriqués, manipulés et entreposés conformément aux bonnes pratiques de fabrication applicables mentionnées aux titres 2 à 4. Les exigences mentionnées aux articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026 constituent des exceptions. Les promoteurs d'essais cliniques doivent également s'assurer que les médicaments importés sont fabriqués, emballés et étiquetés conformément à ces exigences.

Les articles pertinents du Règlement sont indiqués tout au long du présent document.

Échantillons de réserve de la drogue

Bien que le Règlement ne mentionne pas expressément que des échantillons de la drogue destinée à un essai clinique doivent être conservés, en vue de pouvoir répondre à une demande d'échantillons de Santé Canada, comme le précise la présente section, il va de soi que des échantillons de réserve devraient être conservés, du début de l'essai clinique jusqu'à ce que le rapport sur l'essai clinique ait été préparé.

2. Portée

Ce guide traite de la fabrication des médicaments destinés aux essais cliniques sur des sujets humains, de placebos et de médicaments de comparaison, compris la fabrication, l'emballage et de l'étiquetage, et l'analyse. Il est utile pour quiconque travaille avec ces produits, par exemple:

- les fabricants

- les emballeurs
- les étiqueteurs
- les analystes
- les promoteurs

Le présent document comprend aussi des conseils sur la commande, l'expédition et le retour de fournitures cliniques.

Les catégories de produits visés par les lignes directrices sont:

- les produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain
- les produits biologiques
- les produits radiopharmaceutiques

Remarque: Le présent guide est fondé sur le document du Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]) intitulé *Annex 13 for the manufacture of investigational medicinal products* (en anglais seulement) (y compris les modifications nécessaires pour adapter le texte aux exigences canadiennes):

- [Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes](#)

Pour en savoir plus sur les drogues destinées aux essais cliniques, veuillez consulter la ligne directrice suivante:

- [Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » \(GUI-0100\)](#)
- [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#)

3. Introduction

Les participants aux essais cliniques de médicaments peuvent présenter un risque plus élevé d'effets indésirables que les personnes qui prennent des médicaments autorisés. Les lignes directrices contenues dans le présent document visent à minimiser ce risque.

La production de médicaments pour les essais cliniques est souvent plus complexe que pour les produits commercialisés. Voici certains motifs liés à cette complexité :

- Il n'y a aucune routine/horaire fixe



- Les modèles d'essais cliniques varient
- La nécessité de randomiser les participants et de les faire participer à une procédure d'insu

De plus, les connaissances relatives à l'activité et à la toxicité des produits peuvent être incomplètes et les procédés peuvent ne pas être entièrement validés. Les spécifications et les instructions de fabrication des produits peuvent être modifiées pendant le développement, mais il doit être possible de contrôler et de retracer entièrement ces modifications.

C'est pourquoi la fabrication de médicaments pour les essais cliniques exige un système de contrôle de la qualité très efficace. Le promoteur de l'essai est responsable de tous les aspects de ce système.

Notes générales sur les documents d'orientation

Les documents d'orientation comme celui-ci ne sont pas juridiquement contraignants. Ce sont des outils administratifs pour aider l'industrie et les professionnels de la santé à comprendre comment se conformer à la réglementation. Ils servent également à guider le personnel de Santé Canada, à assurer que les règles appliquées sont équitables, uniformes et efficaces partout au Canada. Ce document constitue un guide pour évaluer votre conformité aux exigences BPF pertinentes aux médicaments utilisés dans les essais cliniques.

La manière de respecter les lois et règlements applicables comporte une certaine latitude. Si vous décidez de suivre une approche différente des principes et pratiques de ce document, vous devez fournir une justification adéquate. Les approches alternatives devraient faire l'objet d'une discussion préalable avec le programme concerné. Cette demande sert à vérifier que votre approche respecte tout de même les exigences légales et réglementaires.

Santé Canada peut demander de l'information ou du matériel supplémentaire et même définir des conditions ne figurant pas explicitement dans ce document. Ces demandes nous aident à bien évaluer la conformité à la loi et à ses règlements connexes. Nous nous engageons à ne faire de telles demandes qu'en cas de nécessité et à documenter nos décisions de manière claire et transparente.

La lecture de ce document conjointement avec les sections pertinentes de la réglementation et d'autres documents d'orientation applicables est recommandée.

En cas de divergence entre le présent document d'orientation et la réglementation, la réglementation prévaut toujours.

4. Gestion de la qualité pharmaceutique

C.02.013, C.02.014, C.02.015

Le système de qualité pharmaceutique qui est conçu, mis en place et vérifié par le fabricant devrait être décrit dans des procédures écrites, en tenant compte des principes et des lignes directrices sur les BPF applicables aux médicaments destinés aux essais cliniques.

Les spécifications du produit et les instructions de fabrication peuvent être modifiées à l'étape du développement, mais le contrôle et la traçabilité complets des modifications doivent être documentés et maintenus. Les dérogations aux spécifications et instructions prédéfinies doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête, et des mesures correctives et préventives doivent être mises en œuvre, le cas échéant.

La sélection, la qualification et l'approbation des fournisseurs des matières premières, ainsi que l'entretien de relations avec ces derniers, leurs achats et leur acceptation, doivent être documentées dans le cadre du système de qualité pharmaceutique afin d'assurer l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement et de fournir une protection contre les produits falsifiés. Le niveau de supervision doit être proportionnel aux risques que posent les matériaux individuels, en tenant compte de leur source, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale du matériel dans le médicament destiné à l'essai clinique. Les preuves à l'appui de l'approbation de chaque fournisseur et de l'approbation du matériel doivent être documentées et conservées.

4.1 Dossier des spécifications

C.02.009, C.02.014, C.02.016, C.02.018, C.02.020, C.02.027

Le dossier des spécifications d'un produit rassemble et contient tous les documents de référence essentiels pour s'assurer que les médicaments destinés aux essais cliniques sont fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments utilisés dans les essais cliniques et à l'autorisation d'essais cliniques. Le dossier des spécifications du produit est l'un des éléments essentiels du système de qualité pharmaceutique.

Les sections applicables du dossier de spécifications du produit doivent être disponibles au début de la fabrication du premier lot du médicament destiné à un essai clinique pour son utilisation dans un essai clinique.

Le dossier des spécifications du produit doit être continuellement mis à jour, à mesure que le développement du produit progresse, tout en assurant une traçabilité appropriée des versions précédentes. Il doit comprendre ce qui suit ou y faire référence:

- a) Les spécifications et les méthodes d'analyse des matières premières, des matériaux d'emballage et des produits intermédiaires, en vrac et finis
- b) Les méthodes de fabrication
- c) Les essais et les méthodes en cours de fabrication
- d) La copie de l'étiquette approuvée
- e) Les protocoles d'essais cliniques pertinents et les codes de randomisation, le cas échéant
- f) Les ententes techniques pertinentes avec les donneurs d'ordre, le cas échéant
- g) Les données sur la stabilité
- h) Les conditions d'entreposage et d'expédition
- i) Les détails des plans et des dispositions pour les échantillons de référence
- j) Les détails de la chaîne d'approvisionnement, y compris la fabrication, l'emballage, l'étiquetage et les sites d'essai du médicament pour l'essai clinique, de préférence sous la forme d'un diagramme détaillé

Cette liste de documents n'est ni exhaustive ni exclusive.

Le contenu du dossier de spécifications du produit varie en fonction du produit et de son stade de développement.

Lorsque différentes étapes de fabrication sont effectuées à différents emplacements sous la responsabilité de différentes personnes en charge du service du contrôle de la qualité, il est acceptable de conserver, des dossiers séparés, qui se limitent aux renseignements pertinents pour les activités menées aux emplacements respectifs. Sur le site de fabrication, on doit avoir accès à la documentation nécessaire du dossier de spécification du produit, y compris les modifications, afin de permettre l'exécution des activités pertinentes.

5. Personnel

C.02.006

Les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) devraient être prises en compte, le cas échéant, pour la fabrication des médicaments destinés aux essais cliniques.

Tous les membres du personnel qui participent à la fabrication, à l'importation, à l'entreposage ou à la manipulation de médicaments destinés aux essais cliniques doivent avoir reçu une formation appropriée sur les exigences propres à ces types de produits.

La personne responsable du service du contrôle de la qualité qui certifie le lot fini de médicaments destinés aux essais cliniques qui seront utilisés dans l'essai clinique devrait s'assurer que les systèmes en place répondent aux exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication. La personne responsable du service du contrôle de la qualité doit posséder une vaste connaissance du développement pharmaceutique, des processus d'essais cliniques et de la chaîne d'approvisionnement du lot concerné.

Même lorsque le nombre d'employés participant à la fabrication de médicaments destinés aux essais cliniques est limité, il devrait y avoir, pour chaque lot, du personnel distinct responsable de la production et du contrôle de la qualité.

6. Locaux et équipement

C.02.004, C.02.005, C.02.007

La toxicité, la teneur ou le potentiel de sensibilisation peuvent ne pas être bien compris dans le cas des médicaments destinés aux essais cliniques, ce qui renforce la nécessité de réduire au minimum tous les risques de contamination croisée. La conception des équipements et des locaux, les méthodes d'inspection et d'analyse ainsi que les limites d'acceptation à utiliser après le nettoyage devraient refléter la nature de ces risques. Elles devraient également tenir compte des principes de gestion des risques liés à la qualité décrits dans les principes et les lignes directrices sur les BPF applicables aux médicaments destinés aux essais cliniques.

La production consécutive doit être prise en considération, s'il y a lieu. En outre, il faut tenir compte de la solubilité du produit dans les décisions relatives au choix du solvant de nettoyage.

Un processus de gestion des risques liés à la qualité, qui comprend une évaluation de la teneur et de la toxicologie, devrait être utilisé pour évaluer et contrôler les risques de contamination croisée que présentent les médicaments destinés aux essais cliniques fabriqués. Les facteurs à prendre en compte sont:

- a) la conception et l'utilisation de l'installation et des équipements
- b) la circulation du personnel et des produits
- c) les contrôles microbiologiques

- d) les caractéristiques physico-chimiques de la substance active
- e) les caractéristiques des procédés
- f) les processus de nettoyage
- g) les capacités d'analyse par rapport aux limites pertinentes établies à partir de l'évaluation des médicaments destinés aux essais cliniques

Les locaux et les équipements doivent être qualifiés conformément au [Guide sur la validation – drogues et activités de soutien \(GUI-0029\)](#).

7. Documentation

7.1 Spécifications et instructions

C.02.009, C.02.010, C.02.011, C.02.015, C.02.016, C.02.018, C.02.020

Les spécifications pour les matières premières, les matériaux d'emballage primaires, les produits intermédiaires, les produits en vrac et les produits finis, les formules de fabrication et les instructions de fabrication et d'emballage devraient être aussi complètes que possible. Ces spécifications doivent être réévaluées à l'étape du développement et mises à jour au besoin.

Chaque nouvelle version devrait tenir compte des données les plus récentes, de la technologie courante utilisée, des faits nouveaux sur le plan de la réglementation et de la pharmacopée et permettre la traçabilité au document précédent.

Toute modification doit être effectuée conformément à une procédure écrite, qui doit tenir compte de toute répercussion sur la qualité du produit, comme la stabilité et la bioéquivalence. Le processus d'approbation des instructions et des modifications doit inclure le personnel responsable du site de fabrication.

Les justifications des modifications devraient être consignées, et les conséquences d'une modification sur la qualité du produit et sur les essais cliniques en cours devraient être étudiées et entièrement documentées.

7.2 Commande

C.02.011

Le fabricant doit conserver la commande de médicaments pour les essais cliniques dans la documentation sur le lot.

La commande doit couvrir la fabrication ou l’emballage d’un certain nombre d’unités ou leur distribution, et être remise au fabricant par le promoteur ou au nom du promoteur. La commande devrait être faite par écrit, et puisse être transmise par voie électronique, et être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être formellement autorisée par le promoteur ou son représentant et comporter des renvois au dossier des spécifications et au protocole d’essai clinique pertinent, le cas échéant.

7.3 Formules de fabrication et instructions de traitement

C.02.011, C.02.020

Pour chaque procédé de fabrication ou d’approvisionnement, des instructions écrites et des dossiers écrits clairs et adéquats doivent être préparés à l’aide des renseignements précis sur l’étude clinique et détaillés dans le dossier des spécifications du produit. Les dossiers sont particulièrement importants pour la préparation de la version définitive des documents à utiliser dans la fabrication courante, une fois l’autorisation de mise en marché accordée.

Les renseignements pertinents dans le dossier des spécifications du produit doivent être utilisés pour rédiger les instructions écrites détaillées sur la fabrication, l’emballage, les analyses, le contrôle de la qualité et le stockage, y compris les conditions d’entreposage.

7.4 Instructions d’emballage

C.02.011

Les médicaments destinés aux essais cliniques sont habituellement emballés de façon individuelle pour chaque participant à un essai clinique. Le nombre d’unités devant être emballées devrait être précisé avant le début des activités d’emballage, et comprendre les unités nécessaires au contrôle de la qualité. Des réconciliations doivent être effectués pour s’assurer que la quantité exacte de chaque produit requis a été prise en compte à chaque étape de la fabrication.

Les procédures devraient décrire la spécification, l’émission, la mise à l’essai, la sécurité, la distribution, la manipulation et la conservation de tout code de randomisation utilisé pour l’emballage des médicaments destinés aux essais cliniques, ainsi que le mécanisme de décryptage. Les dossiers pertinents doivent être conservés pendant 15 ans conformément à la partie C du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

7.5 Dossiers de lot

C.02.020, C.02.021, C.05.012(4)

Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour qu'il soit possible de déterminer avec précision l'ordre de déroulement des activités. Ces dossiers doivent contenir toutes les remarques pertinentes qui justifient les procédures utilisées et les modifications apportées, permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les activités de fabrication et documenter les écarts par rapport aux exigences prédéfinies.

Les dossiers de fabrication des lots doivent être conservés par le fabricant pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'arrêt officiel du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé.

8. Production

8.1 Matériel d'emballage

C.02.011, C.02.016

Les spécifications et les tests de contrôle de la qualité devraient comprendre des mesures de protection contre la levée accidentelle de l'insu en raison de changements d'apparence entre différents lots de matériel d'emballage.

8.2 Activités de fabrication

C.02.004, C.02.005, C.02.011, C.02.029

À l'étape du développement, il faut déterminer les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication servant principalement à la maîtrise du procédé. Les paramètres de production provisoires et les contrôles en cours de fabrication peuvent être déduits de l'expérience antérieure, y compris celle acquise dans le cadre de travaux antérieurs de développement. Le personnel clé doit faire preuve d'une grande vigilance dans la formulation des instructions nécessaires et les adapter continuellement selon l'expérience acquise pendant la production. Les paramètres définis et contrôlés devraient être justifiables en fonction des connaissances disponibles à ce moment-là.



Le procédé de fabrication n'a pas besoin d'être validé dans la mesure nécessaire pour la production courante, mais on s'attend à ce que les locaux et l'équipement soient validés. La validation doit être documentée conformément aux principes des BPF requis et aux lignes directrices sur les BPF disponibles. Le fabricant doit indiquer les étapes du procédé qui protègent la sécurité du participant ainsi que la fiabilité et la robustesse des données d'essais cliniques générées dans le cadre de l'étude clinique.

Pour éviter la contamination croisée, des procédures de nettoyage écrites et des méthodes d'analyse pour vérifier les procédures de nettoyage devraient être disponibles.

Dans le cas des produits stériles, la validation des contrôles et des procédés liés à l'assurance de la stérilité devrait respecter les mêmes normes que celles des produits commercialisés. Il faut également tenir compte des principes régissant la fabrication des médicaments destinés aux essais cliniques stériles. Ces principes sont détaillés dans le document [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

De même, au besoin, l'inactivation ou l'élimination des virus et l'élimination d'autres impuretés d'origine biologique devraient être démontrées, afin d'assurer la sécurité des produits dérivés de la biotechnologie et des produits biologiques. Les principes et techniques scientifiques sont définis dans l'[Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles \(GUI-0119\)](#) et dans les [Guide de validation des procédés de stérilisation terminale des drogues \(GUI-0074\)](#).

La validation des procédés de fabrication aseptique peut présenter des problèmes lorsque les lots sont de petite taille. Dans ce cas, le nombre d'unités remplies peut correspondre au nombre total rempli pendant la production. Dans la mesure du possible, et si cela correspond à la simulation du procédé, un plus grand nombre d'unités devraient être remplies avec le milieu de croissance afin d'accroître la fiabilité des résultats.

Le remplissage et le scellage constituent souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées qui présentent de grandes difficultés sur le plan de la stérilité; il faut donc porter une attention particulière à la formation des opérateurs et à la validation de la technique aseptique.

8.3 Modification des médicaments de comparaison

C.02.011, C.02.018, C.02.027

Si un médicament est modifié, des données devraient être disponibles (par exemple, sur la stabilité, la comparaison de la dissolution ou la biodisponibilité) pour démontrer que les modifications n'altèrent pas de façon importante les caractéristiques initiales relatives à la qualité du produit.

Il se peut que la date limite d'utilisation du médicament de comparaison figurant sur l'emballage original ne s'applique plus au produit s'il a été réemballé dans un contenant différent qui pourrait ne pas offrir une protection équivalente ou ne pas être compatible avec le produit. Une date de réanalyse appropriée, tenant compte de la nature du produit, des caractéristiques du contenant et des conditions d'entreposage auxquelles le produit peut être soumis, devrait être déterminée par le promoteur ou par une autre personne agissant en son nom. Une telle date doit être justifiée et ne doit pas dépasser la date limite d'utilisation de l'emballage original. La date limite d'utilisation et la durée des essais cliniques doivent être compatibles.

Un échantillon de référence du médicament de comparaison, qui a été réemballé ou mis en capsule aux fins d'une procédure d'insu, doit être prélevé à la fin du processus. Cet échantillon doit être conservé. L'étape du procédé supplémentaire pourrait avoir une incidence sur la stabilité du produit ou être nécessaire à des fins d'identification dans l'éventualité d'une enquête sur un défaut au niveau de la qualité, qui ne serait pas couvert par l'échantillon de réserve commercial.

8.4 Procédures d'insu

C.02.011, C.02.014

Lorsqu'on mène des essais à l'insu pour un produit, des systèmes devraient être en place pour s'assurer de voiler la nature du traitement administré et de maintenir l'insu tout en permettant l'identification des produits « faisant l'objet de l'insu », au besoin, y compris le numéro de lot des produits avant la procédure d'insu. Il faut pouvoir identifier rapidement un produit en cas d'urgence, qui pourrait affecter la sécurité du patient.

Lorsque le fabricant se voit déléguer la responsabilité de produire des codes de randomisation, il devrait veiller à ce que les renseignements relatifs à la levée de l'insu soient mis à la disposition de la personne responsable du service du contrôle de la qualité avant que les médicaments destinés aux essais cliniques ne soient fournis.

Lorsqu'on mène des essais à l'insu pour un produit, la date limite d'utilisation attribuée à tous les produits doit être indiquée à l'expiration du produit dont la date limite d'utilisation est la plus courte afin de maintenir l'insu.

8.5 Emballage

C.02.006, C.02.011, C.02.015

Pendant l’emballage des médicaments destinés aux essais cliniques, il peut s’avérer nécessaire de manipuler simultanément différents médicaments sur la même chaîne d’emballage. Le risque de mélange accidentel du produit (mélanges) doit être réduit au minimum à l’aide de mesures appropriées ou d’équipements spécialisés appropriés et du personnel ayant reçu une formation adéquate. La documentation doit être suffisante pour démontrer que la séparation appropriée a été maintenue pendant les activités d’emballage.

L’emballage et l’étiquetage des médicaments expérimentaux sont vraisemblablement plus complexes et plus susceptibles d’entraîner des erreurs, qui sont également plus difficiles à détecter que dans le cas de médicaments autorisés destinés aux essais cliniques, en particulier lorsqu’on utilise des produits d’apparence semblable dans le cadre d’un essai à l’insu. Les mesures prises pour éviter les erreurs d’étiquetage, comme le bilan comparatif des étiquettes, la purge des chaînes et les contrôles en cours de procédé, effectués par du personnel dûment formé, devraient être renforcées en conséquence.

L’emballage doit garantir que les médicaments destinés aux essais cliniques demeurent en bon état pendant le transport et l’entreposage à des points de destination intermédiaires. Il faut pouvoir repérer facilement toute ouverture ou altération de l’emballage extérieur pendant le transport.

Les activités de reconditionnement peuvent être effectuées par du personnel autorisé dans un hôpital, un centre de santé ou une clinique qui répond aux exigences des lois ou exigences nationales pertinentes (par exemple, dans les établissements de soins de santé qui ne sont pas autrement assujettis aux bonnes pratiques de fabrication).

8.6 Étiquetage

C.02.011, C.02.016, C.05.011

L’étiquetage des médicaments destinés aux essais cliniques doit être conforme à l’article C.05.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les renseignements suivants doivent figurer sur les étiquettes dans les deux langues officielles, à moins que leur absence puisse être justifiée (par exemple, l’utilisation d’un système de randomisation électronique centralisé):

- a) Une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié
- b) Le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue
- c) La date limite d'utilisation de la drogue
- d) Les conditions de conservation recommandées de la drogue
- e) Le numéro de lot de la drogue
- f) Les nom et adresse du promoteur
- g) Le code ou l'identification du protocole
- h) Les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202 (1) b) (vi) si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201

Si les études de stabilité qui supportent la date limite d'utilisation d'un médicament expérimental sont en cours à l'étape d'étiquetage, des approches alternatives pour fournir des informations concernant la date limite d'utilisation peuvent être considérées. Indépendamment de l'approche adoptée, des données devraient être disponibles en tout temps en vue d'assurer l'efficacité continue du médicament expérimental au moment de l'utilisation.

Les renseignements qui doivent figurer sur l'étiquette devront être conformes à toute législation ou exigence nationale pertinente. L'activité d'étiquetage doit être effectuée dans un lieu de fabrication agréé conformément aux exigences pertinentes en matière de BPF.

S'il devient nécessaire de changer la date limite d'utilisation, une étiquette supplémentaire doit être apposée sur le médicament destiné à l'essai clinique. Cette étiquette supplémentaire doit indiquer la nouvelle date limite d'utilisation et répéter le numéro de lot et le code ou numéro d'identification du protocole. Elle peut être superposée à l'ancienne date limite d'utilisation, mais pour des raisons de contrôle de la qualité, elle ne doit pas être apposée sur le numéro de lot d'origine.

L'activité de réétiquetage doit être effectuée par du personnel correctement formé, conformément aux bonnes pratiques de fabrication et aux procédures opérationnelles normalisées particulières, et doit être vérifiée par une seconde personne. L'étiquette supplémentaire doit être correctement documentée dans les dossiers de lot. Pour éviter les erreurs, l'activité d'étiquetage supplémentaire doit être effectuée dans une zone séparée des autres activités. Il faut effectuer une purge des chaînes avant le début de l'activité et à la fin de l'activité, ainsi qu'un bilan comparatif des étiquettes. Tout écart observé pendant le bilan comparatif des étiquettes doit faire l'objet d'une enquête et être pris en compte avant la libération.

L'activité de réétiquetage peut être effectuée par la personne responsable du service du contrôle de la qualité dans un hôpital, un centre de santé ou une clinique qui répond aux

lois ou exigences nationales pertinentes (comme les établissements de santé qui ne sont pas assujettis aux bonnes pratiques de fabrication).

9. Contrôle de la qualité

C.02.011, C.02.013, C.02.014

Le fabricant devrait établir et maintenir un système de contrôle de la qualité qui relèvera de l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et qui sera indépendante de la production.

Puisque les procédés peuvent ne pas être normalisés ou entièrement validés, les analyses sont d'autant plus importantes pour s'assurer que chaque lot respecte la spécification approuvée au moment de l'analyse.

Le contrôle de la qualité du médicament destiné aux essais cliniques, y compris celui du médicament de comparaison ou placebo, doit être effectué conformément aux renseignements présentés dans la demande d'essai clinique, comme cela a été autorisé par le pays concerné.

La vérification de l'efficacité de la procédure d'insu doit être effectuée et consignée.

10. Libération des lots

C.02.006, C.02.011, C.02.012, C.02.014, C.02.015, C.02.022

Les médicaments destinés aux essais cliniques ne devraient pas être libérés avant que la personne responsable du service du contrôle de la qualité ait certifié que les exigences pertinentes ont été respectées (procédure de libération en deux étapes : certification et libération). La personne responsable du service du contrôle de la qualité doit prendre en compte les éléments énumérés ci-dessous, le cas échéant.

La portée de la certification peut se limiter à s'assurer que les produits sont conformes à l'autorisation de l'essai clinique et à tout procédé ultérieur effectué par le fabricant aux fins de l'essai à l'insu, ainsi que de l'emballage et de l'étiquetage propres à l'essai.

Les renseignements contenus dans le dossier de spécifications du produit doivent constituer la base de l'évaluation de l'adéquation à la certification et à la libération d'un



lot particulier par la personne responsable du service du contrôle de la qualité, et doivent donc lui être accessibles.

L'évaluation par la personne responsable du service du contrôle de la qualité de chaque lot aux fins de la certification avant la libération devrait tenir compte des principes et des lignes directrices sur les BPF énoncés dans les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#), qui pourraient comprendre, selon le cas:

- a) les dossiers de lot, y compris les rapports de contrôle, les rapports d'analyse en cours de fabrication et les rapports de libération démontrant la conformité avec le dossier de spécifications du produit, la commande, le protocole et le code de randomisation
 - o ces dossiers devraient comprendre tous les écarts ou toutes les modifications prévues, ainsi que toutes les vérifications et analyses supplémentaires qui en découlent, et devraient être achevés et approuvés par le personnel autorisé à le faire conformément aux dispositions du système de qualité
- b) les conditions de fabrication
- c) les registres de nettoyage
- d) l'état de qualification des installations, l'état de validation des procédés et des méthodes
- e) l'examen des emballages finis
- f) les résultats des analyses ou des essais effectués après l'importation, le cas échéant
- g) le plan et les rapports sur la stabilité
- h) la source et la vérification des conditions d'entreposage et de transport
- i) les rapports d'audit concernant le système qualité du fabricant
- j) les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments destinés aux essais cliniques pour l'exportation (selon les lois nationales) par les autorités compétentes du pays concerné
- k) le cas échéant, les exigences réglementaires concernant l'autorisation de mise en marché, les normes applicables en matière de bonnes pratiques de fabrication et toute vérification officielle de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication
- l) la vérification de la chaîne d'approvisionnement, y compris les sites de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'analyse des médicaments destinés aux essais cliniques
- m) tous les facteurs dont la personne responsable du service du contrôle de la qualité est au courant et qui sont pertinents pour la qualité du lot

Les médicaments destinés aux essais cliniques peuvent être fabriqués et emballés dans des lieux différents sous la supervision d'une différente personne responsable du service du contrôle de la qualité. Le partage des responsabilités entre les personnes responsables du service du contrôle de la qualité en ce qui concerne la conformité d'un

lot doit être défini, pour la cohérence, dans un document officiellement approuvé par toutes les parties.

Au besoin, pour appuyer la certification, la personne responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que le médicament destiné à l'essai clinique a été entreposé et transporté dans des conditions qui maintiennent la qualité du produit et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement. Les situations pertinentes peuvent comprendre des produits dont la date limite d'utilisation est courte et qui sont libérés avant la certification finale par la personne responsable du service du contrôle de la qualité ou lorsque le retour de médicaments destinés aux essais cliniques à un fabricant autorisé aux fins de réétiquetage et de réemballage demeure une possibilité.

Lorsque le promoteur délègue au fabricant la responsabilité d'exécuter la libération réglementaire en plus de la certification par la personne responsable du service du contrôle de la qualité, les dispositions doivent être définies dans une entente entre le promoteur et le fabricant. Les renseignements pertinents sur l'autorisation de l'essai clinique et les modifications devraient être disponibles aux fins de référence dans le dossier de spécification du produit. Le fabricant doit s'assurer que les autorisations d'essais cliniques nécessaires sont en place avant d'expédier le produit pour utilisation dans le cadre de l'essai.

Après la certification par la personne responsable du service du contrôle de la qualité, les médicaments destinés aux essais cliniques doivent être entreposés et transportés dans des conditions qui maintiennent la qualité du produit et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement.

La personne responsable du service du contrôle de la qualité n'est pas tenue de certifier le réemballage ou le réétiquetage effectué par le personnel autorisé d'un hôpital, d'un centre de santé ou d'une clinique qui se conforme aux lois ou aux exigences nationales pertinentes.

Pour en savoir plus sur l'entreposage et le transport, veuillez consulter:

- [Lignes directrices sur le contrôle environnemental lors de l'entreposage et du transport des médicaments \(GUI-0069\)](#)

11. Activités exécutées en sous-traitance

Bien que le promoteur soit responsable de l'ensemble des opérations, il peut, dans certains cas, donner en sous-traitance les opérations de certaines activités. Activités

exécutées en sous-traitance doivent être définies, convenues et contrôlées au moyen de contrats écrits entre le donneur d'ordre et la partie à laquelle l'activité est attribuée en sous-traitance. Cela doit se faire conformément aux principes décrits dans les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

12. Plaintes

C.02.015, C.02.023

Des procédures écrites décrivant les mesures à prendre à la réception d'une plainte doivent être mises à disposition du personnel sur le site de fabrication, d'entreposage ou d'importation. Toutes les plaintes doivent être documentées et évaluées afin d'établir si elles représentent un défaut potentiel lié à la qualité ou un autre problème. Les procédures devraient faire en sorte que le promoteur puisse évaluer les plaintes afin de déterminer si elles justifient le signalement d'une violation grave à l'autorité compétente.

L'enquête sur les défauts liés à la qualité doit être effectuée conformément aux principes énoncés dans les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

Quand les conclusions de l'enquête diffèrent, entre le fabricant et le promoteur, les résultats devraient faire l'objet d'une discussion en temps opportun. La personne responsable du service de contrôle de la qualité et les personnes responsables de l'essai clinique en question devraient y participer afin d'évaluer toute incidence possible sur l'essai clinique, le développement du produit et les sujets.

13. Rappels et retours

13.1 Rappels

C.02.012, C.02.022

Les procédures de rappel de médicaments destinés aux essais cliniques et la documentation sur ces rappels doivent être conformes aux principes et aux lignes directrices applicables sur les BPF. Ils devraient être approuvées par le promoteur en collaboration avec le fabricant, s'il sont différents. Le fabricant, le chercheur et le représentant du promoteur doivent comprendre leurs obligations en vertu de la procédure de rappel. Les procédures de rappel des médicaments destinés aux essais

cliniques doivent être conformes aux principes énoncés dans les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

Pour faciliter le rappel, il faut tenir un inventaire détaillé des expéditions effectuées par le fabricant.

Pour en savoir plus sur le retrait des produits voir [Résumé du guide pour le rappel de drogues et de produits de santé naturels et de biocides \(GUI-0039\)](#)

13.2 Retours

C.02.014

Les médicaments destinés aux essais cliniques retournés doivent être clairement identifiés et entreposés dans un endroit contrôlé servant uniquement à cette fin. Les dossiers d'inventaire des produits retournés doivent être conservés. Les dossiers pertinents doivent être conservés pendant 15 ans conformément à la partie C du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

14. Destruction

C.02.011, C.02.014, C.05.012(3)(e)

Le fabricant ou le représentant du promoteur ne doit détruire des médicaments destinés aux essais cliniques qu'avec l'autorisation écrite préalable du promoteur. Les modalités de destruction de médicaments destinés aux essais cliniques doivent être décrites dans le protocole. Tout accord entre le promoteur et le fabricant à cet égard doit être défini dans leur entente technique.

La destruction de médicaments destinés aux essais cliniques inutilisés ne devrait être effectuée qu'après un bilan comparatif des produits livrés, utilisés et récupérés, après l'examen des écarts et après l'acceptation des justifications fournies pour expliquer ces écarts.

Les dossiers sur les activités de destruction doivent être conservés et comprendre un certificat de destruction daté ou un reçu de destruction au nom du promoteur. Ces documents doivent indiquer clairement ou permettre de retracer facilement les numéros de lot ou des sujets visés et les quantités détruites.



Annexe A - Glossaire

Acronymes et abréviations

BPF: Bonne pratiques de fabrication

CIH: Conférence internationale sur l'harmonisation

PIC/S: *Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme*

Termes

Les définitions ci-dessous expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans le présent document. Dans le cas des définitions directement tirées d'autres documents, la source est indiquée entre parenthèses à la fin de la définition. Si une définition entre en contradiction avec celle de la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la Loi) ou du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le Règlement), la définition de la Loi ou du Règlement prévaut.

Chercheur qualifié (CQ): La personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est:

- a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle

(C.05.001 du Règlement) (*qualified investigator (QI)*)

Code de randomisation: Chiffre indiquant le traitement attribué à chaque sujet dans le cadre du processus de randomisation. (*randomization code*)

Commande: Instruction de fabriquer, d'emballer ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicament. (*order*)

Contamination: Introduction non désirée d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matières étrangères, dans ou sur une matière première ou un produit intermédiaire pendant la production, l'échantillonnage, l'emballage ou le reconditionnement, l'entreposage ou le transport. (ICH Q7) (*contamination*)



Dossier des spécifications: Dossier de référence contenant tous les renseignements nécessaires pour rédiger les instructions écrites relatives à la fabrication, à l'emballage, aux analyses de contrôle de la qualité, à la libération des lots et à l'expédition d'un médicament destiné à un essai clinique. (*product specification file*)

Essai clinique: Recherche sur une drogue pour usage humain impliquant des sujets humains et dont l'objet peut être de:

- découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue
- déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue
- décrire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la drogue
- établir l'innocuité ou l'efficacité de la drogue

(C.05.001 du Règlement) (*clinical trial*)

Expédition: Le fait d'emballer et d'expédier des médicaments qui seront utilisés dans des essais cliniques. (*shipping*)

Insu (procédure): Procédure selon laquelle une ou plusieurs parties à l'essai n'est pas au courant de la nature du ou des traitements administrés. Une procédure d'insu désigne le fait qu'un ou plusieurs sujets ne sont pas au courant du ou des traitements administrés. Dans un essai à double insu, les sujets, les chercheurs, les surveillants et, dans certains cas, les analystes des données ne sont pas au courant des traitements administrés. Dans le cas d'un médicament destiné à un essai clinique, la procédure d'insu signifie que l'identité du produit a été délibérément masquée conformément aux instructions du promoteur. La levée de l'insu signifie que l'identité des produits masqués a été dévoilée. (*blinding*)

Médicament de comparaison: Produit expérimental ou commercialisé (par exemple, témoin actif) ou placebo utilisé comme référence dans un essai clinique. (*comparator product*)

Médicaments destinés aux essais cliniques: Forme pharmaceutique d'une substance active ou d'un placebo analysé ou utilisé comme référence dans un essai clinique. Cela comprend un produit qui dispose d'une autorisation de mise en marché lorsqu'il est :

- utilisé ou assemblé (formulé ou emballé) d'une manière différente de la forme autorisée
- utilisé pour une indication non autorisée
- utilisé pour obtenir davantage de renseignements sur la forme autorisée

(*clinical trial drug*)



Médicament expérimental: Consultez la définition de médicaments destinés aux essais cliniques.
(*investigational product*)

Numéro de lot: Combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout aliment ou toute drogue peut être retracé au cours de la fabrication et de la distribution. (*lot number*)

Personne responsable du service du contrôle de la qualité: Personne responsable de s'assurer que chaque produit intermédiaire en vrac ou drogue sous forme posologique a été fabriqué et vérifié conformément aux lois en vigueur et aux spécifications ou exigences de l'autorisation de mise en marché. Ce terme est équivalent au terme de l'Union européenne « personne qualifiée » et au terme du Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S) « personne responsable ». (*person in charge of the quality control department*)

Production consécutive: La fabrication séquentielle d'une série de lots de fabrication du même produit au cours d'une période donnée, ou d'un nombre maximum de lots de fabrication, suivie par un procédé de nettoyage approprié (validée). (adapté de la version anglaise de TGA, Q et R)
(*campaign production*)

Promoteur: Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique. (C.05.001 du Règlement) (*sponsor*)

Randomisation: Processus qui consiste à assigner aléatoirement les sujets d'un essai clinique à un groupe recevant le traitement ou à un groupe témoin de façon à réduire le biais.
(*randomization*)



Annexe B - Références

Lois et règlements - Canada

[Règlement sur les aliments et drogues](#)

[Loi sur les aliments et drogues](#)

Documents d'orientation

[Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles \(GUI-0119\)](#)

[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 » \(GUI-0100\)](#)

[Guide sur la validation – drogues et activités de soutien \(GUI-0029\)](#)

[Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#)

[Lignes directrices sur le contrôle environnemental lors de l'entreposage et du transport des médicaments \(GUI-0069\)](#)

[Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)

[Guide de validation des procédés de stérilisation terminale des drogues \(GUI-0074\)](#)

[Résumé du guide pour le rappel de drogues et de produits de santé naturels et de biocides \(GUI-0039\)](#)

Document d'orientation International

[Guide to good manufacturing practice for medicinal products: Annexes \(en anglais seulement\)](#)



Annexe C - Articles du Règlement

Annexe 13 aux Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments
utilisés dans les essais cliniques : Articles du Règlement mentionnés dans le présent document

Locaux

C.02.004

Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé, étiqueté ou entreposé sont conçus, construits et entretenus de manière:

- a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- c) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

Équipement

C.02.005

L'équipement servant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon:

- a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et
- c) à fonctionner selon son usage voulu.

Personnel

C.02.006

Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le directeur juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

Hygiène

C.02.007



La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit avoir un programme d'hygiène, par écrit, qui est appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.

- 1) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre :
 - a) les méthodes de nettoyage des locaux où la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée et de l'équipement servant à ces fins;
 - b) des instructions pour manufacturer et emballer-étiqueter les drogues dans des conditions hygiéniques et pour manutentionner le matériel utilisé à ces fins.

Analyse des matières premières

C.02.009

- 1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé pour manufacturer une drogue.
- 2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour manufacturer une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- 3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour manufacturer une drogue.
- 4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour manufacturer une drogue, à moins que la propriété n'ait été à nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.
- 5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent:
 - a) être par écrit;
 - b) être jugées acceptables par le directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi et;
 - c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.010

- 1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé
 - a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier; ou
 - b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou de chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier,
 - (i) si ce manufacturier:
 - A. prouve, à la satisfaction du directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et



B. effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le directeur, et

(ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier, doit être soumis à une analyse d'identité.

Contrôle de la fabrication

C.02.011

- 1) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur doivent avoir, par écrit, les méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications.
- 2) Toute personne tenue d'avoir par écrit les méthodes visées au paragraphe (1) doit veiller à ce que chaque lot ou lot de fabrication soit manufacturé, emballé-étiqueté et analysé selon ces méthodes.

C.02.012

- 1) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur ou le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent tenir :
 - a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue se trouvant sur le marché;
 - b) un programme d'auto-inspection.
- 2) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue tiennent un système garantissant que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.
- 3) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) d'une drogue fabriquée, emballée, étiquetée et analysé au Canada par une personne titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités n'est pas tenu de se conformer aux exigences du paragraphe (2) à l'égard de cette drogue.
- 4) Si une drogue est fabriquée, emballée ou étiquetée dans un pays participant à un ARM et dans un bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou l'importateur de la drogue n'est pas tenu de se conformer aux exigences du paragraphe (2) à l'égard de cette activité pour cette drogue si:
 - a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans la licence d'établissement de cette personne;
 - b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'elle reçoit, cette personne conserve une copie du certificat de lot.



Service du contrôle de la qualité

C.02.013

- 1) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur d'une drogue ont dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.
- 2) Sauf dans le cas du grossiste et du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003a), le service du contrôle de la qualité est un service organisationnel distinct qui relève de la direction et fonctionne indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

C.02.014

- 1) Aucun lot ou lot de fabrication de drogue ne peut être mis en vente à moins que la vente de ce lot ou de ce lot de fabrication ne soit approuvée par la personne responsable du service du contrôle de la qualité.
- 2) Une drogue qui est retournée au fabricant, à l'emballleur, à l'étiqueteur, au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou à l'importateur de cette drogue ne peut être mise en vente à moins que la vente de cette drogue ne soit approuvée par la personne responsable du service du contrôle de la qualité.
- 3) Il est interdit d'utiliser tout lot ou lot de fabrication de matières premières ou de matériaux d'emballage et d'étiquetage pour manufacturer, emballer ou étiqueter une drogue sans l'approbation de la personne responsable du service du contrôle de la qualité.
- 4) Aucun lot ou lot de fabrication d'une drogue ne peut être traité de nouveau sans l'approbation de la personne responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.015

- 1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par le responsable du service de contrôle de la qualité avant d'être appliquées.
- 2) Le responsable du service du contrôle de la qualité veille à ce que la plainte ou le renseignement reçu au sujet de la qualité d'une drogue — ou des défauts ou dangers qu'elle comporte — fasse l'objet d'une enquête et à ce que les mesures correctives nécessaires soient prises, dans le cas où la plainte ou le renseignement concerne une activité sur laquelle le service exerce un contrôle de la qualité.
- 3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

Analyse du matériel d'emballage

C.02.016



- 1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour l'emballage d'une drogue, faire l'objet d'examen ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.
- 2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.
- 3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent:
 - a) être par écrit;
 - b) être jugées acceptables par le directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
 - c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

Analyse du produit fini

C.02.018

- 1) Tout lot ou lot de fabrication d'une drogue doit, avant d'être rendu disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture ou mis en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.
- 2) Il est interdit de rendre disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture, ou de mettre en vente, tout lot ou lot de fabrication d'une drogue qui n'est pas conforme aux spécifications établies pour cette drogue.
- 3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent:
 - a) être par écrit;
 - b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et
 - c) être conformes à la Loi et au présent règlement.

Dossiers

C.02.020

- 1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur conservent dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue qu'ils fabriquent, emballent-étiquettent, distribuent ou importent:
 - a) les documents-types de production du médicament;
 - b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;
 - c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;
 - d) une preuve attestant la période pendant laquelle la drogue demeurera conforme aux spécifications établies à son égard dans le contenant dans lequel elle est mise en vente ou rendue disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre du processus de manufacture;

- e) une preuve adéquate des analyses visées à l'article C.02.018
- 2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur doivent fournir, sur demande, les résultats des analyses des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage effectuées pour chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue qu'ils vendent.
 - 3) Le fabricant conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives à ces matières ainsi qu'une preuve satisfaisante des analyses prévues à l'article C.02.009 et les résultats de celles-ci.
 - 4) La personne qui emballe une drogue conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage ainsi qu'une preuve satisfaisante des examens ou analyses prévus à l'article C.02.016 et les résultats de ceux-ci.
 - 5) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments au Canada où la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée ainsi qu'une description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
 - 6) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada un dossier sur chaque membre de son personnel qui supervise les opérations visant à fabriquer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment son titre, ses responsabilités, ses qualifications, son expérience et sa formation.

C.02.021

- 1) Sous réserve du paragraphe (2), tous les dossiers et preuves relatifs à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, aux analyses et à l'entreposage d'une drogue qui doivent être conservés conformément au présent titre doivent être conservés pendant une période d'au moins un an après la date limite d'utilisation apposée sur l'étiquette de la drogue, à moins que la licence d'établissement de la personne ne prévoit une autre période.
- 2) Tous les dossiers et toutes les preuves liés à l'analyse des matières premières et du matériel d'emballage et d'étiquetage doivent être conservés, conformément au présent titre, pendant une période d'au moins cinq ans suivant la dernière utilisation du matériel ayant servi à la fabrication, à l'emballage ou à l'étiquetage d'une drogue, à moins que la licence d'établissement de la personne ne prévoit une autre période.

C.02.022

Le distributeur visé à l'article C.01A.003, le grossiste et l'importateur d'une drogue conservent les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché le lot ou lot de fabrication, pendant une période d'au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication, à moins que la licence d'établissement ne prévoit une autre période.

C.02.023



- 1) Sur réception d'une plainte concernant la qualité d'une drogue, chaque distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur de la drogue ouvrent un dossier sur la plainte et son enquête, et conserver ce dossier pendant une période d'au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf indication contraire précisée dans leur licence d'établissement.
- 2) Sur réception de tous renseignements concernant la qualité ou les dangers d'une drogue, chaque distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et importateur de la drogue doit enregistrer ces renseignements et les conserver pendant une période d'au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf indication contraire précisée dans leur licence d'établissement.

Stabilité

C.02.027

Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur déterminent la période durant laquelle la drogue demeurera conforme à ses spécifications dans l'emballage dans lequel elle est mise en vente.

Produits stériles

C.02.029

Outre les exigences énoncées dans le présent titre, une drogue devant être stérile doit être manufacturée, emballée-étiquetée:

- a) dans des locaux distincts et clos;
- b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie; et
- c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains

C.05.001

Les définitions qui suivent s'appliquent au présent titre.

« Essai clinique » désigne une recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.

« Drogue » désigne une drogue pour usage humain destinée à faire l'objet d'un essai clinique.



« Chercheur qualifié » désigne la personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est:

- a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle.

« Promoteur » désigne la personne physique ou morale, l'établissement ou l'organisme qui mène un essai clinique.

C.05.010

Le promoteur doit veiller à ce que tout essai clinique soit mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et, en particulier, veiller à ce que « j) la drogue soit fabriquée, manutentionnée et entreposée conformément aux bonnes pratiques de fabrication applicables visées aux titres de 2 à 4, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026 ».

C.05.011

Malgré les autres dispositions du présent règlement relatives à l'étiquetage, le promoteur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les deux langues officielles, les renseignements suivants :

- a) une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié;
- b) le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
- c) la date limite d'utilisation de la drogue;
- d) les conditions d'entreposage recommandées de la drogue;
- e) le numéro de lot de la drogue;
- f) les nom et adresse du promoteur;
- g) le code ou l'identification du protocole;
- h) si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202 (1) b) (vi).

C.05.012

- 3) Le promoteur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique, y compris les renseignements suivants dans les deux langues officielles:
 - e) un registre sur l'expédition, la réception, la disposition, le retour et la destruction de la drogue;
- 4) Le promoteur doit tenir les registres visés au présent titre durant quinze ans.