

---

# Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Document de synthèse sur la qualité pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain

Date de publication : 15 mai 2026



Produits de santé

**Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.** Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens 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:

Guidance on post-notice of compliance changes: Overall quality document for biologic and Schedule C drugs for human use

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 : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du Chef du Canada, représenté par la ministre de la Santé, 2026

Date de publication : mai 2026

À moins d'avis contraire, vous pouvez reproduire le contenu de cette publication ou ce produit en totalité ou en partie à des fins non commerciales, dans tout format, sans frais ni autre permission. Les reproductions ou distributions commerciales sont interdites sans obtenir la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur de Santé Canada. Pour obtenir une permission de reproduire du contenu appartenant au gouvernement du Canada pour des fins commerciales, communiquez avec [pubsadmin@hc-sc.gc.ca](mailto:pubsadmin@hc-sc.gc.ca).

Cat. : H164-424/2026F-PDF  
ISBN : 978-0-660-99578-6  
Pub. : 260042



## Produits de santé

### Registre des changements du document

Date	Nature et motif du changement	Emplacement
<b>15 mai 2026</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mise en œuvre initiale de la norme ICH Q12 pour les médicaments réglementés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)</li><li>• Élimination des références aux produits pharmaceutiques pour usage humain</li><li>• Introduction des changements de Niveau III -Notification Immédiate</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Document de synthèse sur la qualité (pour les produits biologiques et les drogues de l'annexe C à usage humain)</li><li>• Document cadre (pour les produits biologiques et les drogues de l'annexe C à usage humain)</li></ul>



## Produits de santé

### Table de matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
Objectifs .....	1
Portée et application .....	1
Contexte .....	2
<b>Directives pour la classification des changements – Catégories</b> .....	<b>3</b>
Niveau I – Suppléments (changements majeurs) .....	4
Niveau II – Préavis de modification (changements modérés) .....	4
Niveau III – Déclarations (changements mineurs) .....	5
Niveau IV – Changements non signalés (changements à la qualité sans incidence) .....	6
<b>Directives sur la mise en œuvre</b> .....	<b>7</b>
Renseignements généraux .....	7
Gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques – outils de réglementation et de facilitation .....	8
Développement pharmaceutique et qualité dès la conception .....	11
Calendrier de mise en œuvre des changements .....	12
Changements à la qualité entraînant des changements de l'étiquetage .....	12
Données justificatives – Changements de Niveau I et II .....	13
Données justificatives – Changements de Niveau III .....	14
Données justificatives – Changements de Niveau IV .....	15
Études comparatives .....	16
Essais de stabilité .....	17
<b>Acronymes</b> : .....	<b>18</b>
<b>Définitions</b> .....	<b>22</b>
<b>Remarque sur les lignes directrices en général</b> .....	<b>29</b>



## Produits de santé

# Introduction

## Objectifs

1. Aider à la classification des changements à la qualité apportés à une drogue nouvelle ayant reçu un avis de conformité (AC).
2. Fournir aux promoteurs des recommandations sur les données à l'appui d'un changement qui seraient jugées suffisantes pour permettre de déterminer l'effet du changement sur la qualité de la drogue nouvelle en ce qui concerne l'innocuité, l'efficacité ou l'utilisation efficace de la drogue nouvelle.

## Portée et application

Cette ligne directrice s'applique aux promoteurs qui ont l'intention d'apporter des changements aux produits biologiques et les drogues de l'annexe C (produits radiopharmaceutiques et troussees ne contenant pas de produit radioactif) à usage humain qui ont reçu un AC conformément à l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*, spécifiquement, y compris les demandes pour lesquelles un AC a été recommandé, mais dont la délivrance a été mise en attente.

Le document précédent, *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité*, ainsi que ses quatre annexes ont été divisés en un document de synthèse sur la qualité spécifique aux produits biologiques et aux drogues de l'annexe C et deux lignes directrices complémentaires par ligne de produits. À noter cependant que les directives concernant les produits pharmaceutiques à usage humain continuent à se référer au document précédent, *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* alors que les lignes directrices relatives aux médicaments vétérinaires font désormais l'objet d'un document distinct intitulé : *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Lignes directrices sur la qualité des médicaments vétérinaires : Aperçu*.

Chaque ligne directrice complémentaire pour les produits biologiques et les drogues de l'annexe C contient des renseignements détaillés sur la catégorie de déclaration pour les changements et les exigences en matière de données pour soutenir chaque changement. Par conséquent, ce document devrait être lu conjointement avec les documents suivants :

- [Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Qualité des produits biologiques](#)
- [Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Qualité des médicaments de l'Annexe C](#)

Cette ligne directrice devrait également être lue conjointement avec les lignes directrices connexes de Santé Canada intitulées *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain* et *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité*, ainsi que d'autres lignes directrices connexes de Santé Canada. Des renseignements concernant les exigences générales de présentation et les normes de rendement cibles se trouvent dans la *Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues*.

## Contexte

La première version du document *Changements survenus après l'avis de conformité – Document sur la qualité* a été achevée en 2009. Le document a été périodiquement mis à jour et a continué à mettre l'accent sur l'application d'une approche scientifique et fondée sur le risque pour l'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et des drogues de l'annexe C. La nouvelle série de lignes directrices sera régulièrement mise à jour de manière équivalente afin de soutenir le processus d'introduction de changements de la qualité des médicaments mis en marché. Il est conseillé aux promoteurs de consulter la *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain* qui s'y rapporte pour de plus amples renseignements, y compris une liste de politiques et de lignes directrices.

Les lignes directrices ont également été mises à jour afin d'intégrer l'applicabilité de certains des outils de réglementation et de facilitation de la ligne directrice ICH Q12 intitulée « Considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques », par exemple l'utilisation de protocoles de gestion des changements après l'approbation (PACMP) et le document de gestion du cycle de vie des produits (PLCM). Noter que si un produit est autorisé en vertu de « termes et conditions » spéciales, la flexibilité réglementaire basée sur l'ICH Q12 pourrait ne pas s'appliquer. Communiquer avec Santé Canada pour obtenir des directives.

[Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain](#)

## Directives pour la classification des changements – Catégories

Les catégories de classification des changements utilisées par Santé Canada sont analogues à celles utilisées par d'autres grands organismes de réglementation et reflètent pleinement la flexibilité encouragée par l'ICH Q12. Les conditions à remplir pour chaque changement sont destinées à fournir des directives concernant l'évaluation du risque et la détermination de la catégorie de classification d'un changement lié à la qualité. Des exemples de changements particuliers basés sur l'application de ces conditions sont fournis dans chacune des lignes directrices complémentaires. Pour obtenir de l'aide dans la classification d'un changement, les promoteurs sont invités à communiquer avec Santé Canada. Les coordonnées sont fournies dans la *Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues*. Les catégories de déclaration autorisées par les PACMP ont la priorité sur ce qui est indiqué dans les lignes directrices complémentaires, et devraient être clairement indiquées et référencées dans les documents de présentation, y compris la lettre d'accompagnement.

La date de mise en œuvre d'un changement à la qualité est importante, en particulier pour les changements introduits sans approbation préalable. Elle est définie comme la date à laquelle le changement est enregistré dans le système de gestion des changements de l'entreprise (qui correspond généralement à la date à laquelle le premier lot fabriqué après incorporation du changement est mis sur le marché dans une compétence réglementaire, n'importe où dans le monde).

Il est conseillé aux promoteurs de faire preuve de prudence dans la classification d'une série de changements pour le même produit médicamenteux destinés à être mis en œuvre simultanément ou à être introduits progressivement de manière séquentielle (c'est-à-dire « regroupement »), lorsque ces changements impliquent une communication, c'est-à-dire qu'ils impliquent une catégorie de déclaration. Bien que les changements individuels puissent être classés dans une catégorie de déclaration particulière, l'ensemble des changements pourrait justifier une catégorie de déclaration à risque plus élevé. Il est conseillé aux promoteurs de communiquer avec Santé Canada pour obtenir des directives précises concernant les exigences de dépôt dans de tels cas.

## Niveau I – Suppléments (changements majeurs)

La section « Niveau I – Suppléments » communique les changements apportés aux renseignements précédemment fournis pour une drogue approuvée qui « diffèrent sensiblement » parce qu'ils sont liés aux questions spécifiées à l'article C.08.003 (2) du *Règlement sur les aliments et drogues* et qu'ils sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'innocuité, l'efficacité, la qualité ou l'utilisation efficace de la drogue.

En général, un Niveau I - Supplément implique la fourniture de renseignements détaillés à l'appui du changement et nécessite une évaluation complète des renseignements primaires et de toute documentation complémentaire (par exemple, lorsqu'un changement est étayé par des études *in vivo*). Cette approche permet à Santé Canada d'examiner tout effet potentiel sur la disponibilité du produit sur le marché, et d'évaluer pleinement le changement proposé et la manière dont les principes de gestion des risques ont été appliqués, le potentiel d'effets indésirables sur la qualité, y compris l'identité, la teneur, la pureté ou l'activité du produit médicamenteux, ces facteurs pouvant avoir une incidence sur l'innocuité ou l'efficacité du produit médicamenteux.

Les changements inclus dans cette catégorie de déclaration devraient être déposés, avec les données justificatives recommandées, auprès de Santé Canada en tant que supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN), supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN), supplément à une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (SPDNUE), ou supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel (SPADNUE). Le changement pourrait ne pas être mis en œuvre par le promoteur avant d'avoir reçu un AC.

## Niveau II – Préavis de modification (changements modérés)

La section « Niveau II – Préavis de modification » communique les changements qui ont un potentiel modéré d'avoir un effet négatif sur la qualité, y compris l'identité, la teneur, la pureté ou l'activité du produit médicamenteux – facteurs qui peuvent avoir une incidence sur l'innocuité ou l'efficacité du produit médicamenteux.

Les changements inclus dans cette catégorie de déclaration sont applicables uniquement aux produits biologiques et aux drogues de l'annexe C et devraient être déposés, avec les données à l'appui recommandées, auprès de Santé Canada en tant que préavis de modification. Ces changements ne devraient pas être mis en œuvre par le promoteur avant d'avoir reçu une lettre de non-objection (LNO).

## Niveau III – Déclarations (changements mineurs)

La section « Niveau III – Déclarations » communique les changements qui ont un faible potentiel d'avoir un effet négatif sur la qualité, y compris l'identité, la teneur, la pureté ou l'activité du produit médicamenteux – facteurs qui peuvent avoir une incidence sur l'innocuité ou l'efficacité du produit médicamenteux. Les changements inclus dans cette catégorie de déclaration peuvent être mis en œuvre par le promoteur sans examen préalable des données à l'appui par Santé Canada. Bien que le risque d'un effet important sur le produit médicamenteux soit faible pour cette catégorie, Santé Canada devrait être informé de ces changements immédiatement après leur mise en œuvre ou sur une base annuelle, comme expliqué ci-dessous.

Tous les changements de Niveau III - Déclarations devraient être soumis à l'aide du formulaire « Changements survenus après l'avis de conformité : Avis de changement (Niveau III) ».

### Déclarations immédiates

Dans le cas des déclarations immédiates, les changements sont tels qu'une prise de conscience rapide est nécessaire. Santé Canada devrait être informé dans le délai de 21 jours avant et 14 jours après la date de mise en œuvre (voir la section « Directives pour la classification des changements – Catégories », ci-dessus).

Cette catégorie de déclaration comprend la majorité des changements majeurs et modérés qui ont été ramenés à des changements mineurs de qualité suite à l'exécution d'un PACMP.

### Déclarations annuelles

Dans le cas des déclarations annuelles, les promoteurs doivent informer Santé Canada du changement pendant la période de notification annuelle des drogues, conformément à l'article C.01.014.5 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Une communication peut contenir la notification de plusieurs changements avec des dates de mise en œuvre différentes (voir la section « Directives pour la classification des changements – Catégories », ci-dessus).

Un changement de Niveau III devrait être soumis au moment où le changement est mis en œuvre ou pendant la période de notification annuelle des drogues en fonction du type de médicament et du type de changement (qualité ou innocuité et efficacité).

Remarque : L'article C.01.014.5 du *Règlement sur les aliments et drogues* stipule que : Le fabricant d'une drogue doit fournir au Directeur, avant le premier octobre de chaque année et selon la forme autorisée par le Directeur, une déclaration signée par lui-même ou en son nom par une personne autorisée, attestant que tous les renseignements qu'il a présentés jusqu'alors au sujet de la drogue sont toujours exacts.

## **Niveau IV – Changements non signalés (changements à la qualité sans incidence)**

La section « Niveau IV – Changements non signalés » concerne les changements qui ne devraient pas avoir d'effet négatif sur la qualité, y compris l'identité, la teneur, la qualité ou l'activité du produit médicamenteux, et qui ne devraient donc pas avoir d'incidence sur l'innocuité ou l'efficacité. Ces changements peuvent être mis en œuvre sans aucune communication avec Santé Canada. Les changements devraient être gérés dans le cadre du système de qualité pharmaceutique (SQP) et respecter les exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) du titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Des exemples de changements de Niveau IV ou des directives générales sur les changements qui ne sont pas à déclaration obligatoire sont fournis dans les lignes directrices complémentaires.

# Directives sur la mise en œuvre

## Renseignements généraux

Le document connexe, *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain*, devrait être consulté pour plus de détails sur le dépôt des demandes de changement et des déclarations à Santé Canada. La documentation recommandée pour le « Dépôt des présentations de Niveau I - Suppléments, Niveau II - Suppléments (innocuité) et Niveau II – PM » de la ligne directrice susmentionnée devrait être incluse dans le cadre du dépôt d'un Supplément ou d'un préavis de modification (PM), et la documentation pour le « Niveau III – Déclarations immédiates et annuelles (changements à la qualité mineurs) » devrait être générée avant d'effectuer les changements. Toutefois, elles ne doivent pas être soumises dans le cadre de la déclaration correspondante (immédiate ou annuelle – voir plus de détails sous « Données à l'appui – Changements de Niveau III »).

Les exemples de changements présentés dans les lignes directrices complémentaires sont destinés à faciliter la classification des changements apportés aux renseignements sur la qualité du produit. Toutefois, les catégories de déclaration et les dispositions relatives aux données autorisées dans le cadre d'un PACMP prévalent sur les lignes directrices générales. Par souci de commodité, les exemples de changement sont organisés selon la structure du common technical document (CTD). Les renseignements résumés dans les tableaux fournissent des recommandations pour:

- a. les conditions à remplir pour qu'un changement donné soit classé comme changement de Niveau I, II ou III. Si l'une des conditions énoncées pour un changement donné n'est pas remplie, le changement est automatiquement considéré comme appartenant au niveau supérieur suivant. Par exemple, si l'une des conditions recommandées pour un changement de Niveau II – Préavis de modification n'est pas remplie, le changement devrait être déclaré comme un Niveau I – Supplément.
- b. les données à l'appui d'un changement donné, qui doivent être soumises à Santé Canada ou, le cas échéant, conservées par le promoteur et mises à la disposition de Santé Canada sur demande dans les 30 jours. Le cas échéant, les modules correspondants du CTD pour les données à l'appui ont été indiqués entre parenthèses. Une justification adéquate est requise lorsque des données à l'appui ne peuvent être fournies.

- c. la catégorie de déclaration du changement (supplément, préavis de modification, déclaration immédiate ou déclaration annuelle).

Il est également important de noter que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires si cela est jugé nécessaire, ou de définir des conditions qui ne sont pas spécifiquement décrites dans le présent document. Les promoteurs devraient communiquer avec la Santé Canada lorsqu'un changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité du produit ne figure pas dans les tableaux.

## **Gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques – outils de réglementation et de facilitation**

L'utilisation des outils de réglementation et de facilitation suivants, avec les principes directeurs associés (décrits en détail dans la ligne directrice ICH Q12), est facultative. Toutefois, leur utilisation améliorera la gestion des changements survenus après l'approbation et assurera la transparence entre l'industrie et Santé Canada.

### **Conditions établies**

Les conditions établies pour tous les produits réglementés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) ne font pas partie de la mise en œuvre initiale de l'ICH Q12 par Santé Canada. Cette ligne directrice sera révisée une fois que la norme ICH Q12 sera pleinement mise en œuvre.

### **Protocole de gestion des changements après l'approbation (PACMP)**

Un protocole de gestion des changements après l'approbation (PACMP), comme décrit dans la norme ICH Q12, établit un cadre pour un plan bien défini de mise en œuvre future d'un changement à la qualité. Il s'agit notamment des essais à réaliser et des limites acceptables à atteindre lors de l'évaluation de l'effet de changements particuliers sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'un produit. Pour certains changements, les essais de qualité de routine effectués pour libérer la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux ne sont pas considérés comme suffisants pour évaluer l'incidence du changement. Des essais supplémentaires en cours de fabrication et des essais de caractérisation pourraient être nécessaires. Il convient de noter qu'un PACMP n'est pas approprié lorsque des données complémentaires sur l'efficacité, l'innocuité (clinique ou non clinique) ou des données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique humaines sont nécessaires pour évaluer l'effet du changement.

L'objectif d'un PACMP, qui peut être conçu pour être utilisé à plusieurs reprises, est d'assurer la transparence des données requises pour les changements et d'accroître la prévisibilité des effets des changements. Cette procédure en deux étapes permet une distribution plus rapide d'un produit en permettant au promoteur de soumettre un protocole pour un changement qui, s'il est approuvé, peut justifier une catégorie de déclaration réduite pour le changement lorsque les données justificatives sont fournies et que le changement est mis en œuvre. Toutefois, si une évaluation sur place est justifiée, une catégorie de déclaration réduite pour l'étape 2 ne peut être accordée.

Tout changement de catégorie de déclaration, ainsi que les détails des données à l'appui à produire seront saisis dans la version autorisée du PACMP. En règle générale, pour un changement mineur de la qualité résultant de l'exécution d'un PACMP, le changement devrait être notifié immédiatement après sa mise en œuvre.

Pour les changements susceptibles de s'appliquer à plusieurs produits ou installations, un protocole élargi peut être proposé lorsque les risques sont comparables et que les mêmes stratégies d'atténuation des risques sont applicables. Une réunion préalable à la présentation pourrait s'avérer appropriée. La portée d'un PACMP élargi devrait être claire et inclure une liste de tous les produits auxquels il s'applique. Le dossier déposé pour chaque produit indiqué dans un PACMP élargi devrait contenir les renseignements relatifs à son applicabilité. Une présentation peut être déposée conjointement pour tous les produits concernés, ou des références croisées peuvent être appropriées après l'approbation de la présentation principale. Veuillez communiquer avec Santé Canada pour des directives précises.

L'utilisation d'un PACMP autorisé n'est pas obligatoire, mais, lorsqu'il est utilisé, il devrait être clairement mentionné dans les documents de présentation, y compris la lettre d'accompagnement. Il devrait être saisi dans le formulaire de Niveau III en sélectionnant « PACMP » dans la section B.8 sous « Changement ». L'identification du PACMP autorisé et la référence au numéro de contrôle parent devraient être indiquées dans la zone de texte libre. La mise à jour du dossier chaque fois qu'un PACMP est utilisé se fera par le biais du mécanisme de déclaration prescrit à l'étape 2 du protocole.

Un PACMP peut être fourni dans la présentation de drogue nouvelle originale. Dans le cas contraire, un nouveau protocole ou un changement d'un protocole existant nécessite la présentation d'un supplément et la délivrance d'un AC. Les PACMP devraient être saisis dans le document certifié d'information sur le produit (DCIP) par le biais d'un lien hypertexte vers le document PLCM ou dans leur intégralité si un tel document n'est pas disponible. Pour connaître les mécanismes permettant de traiter les accords de type protocole déjà existants qui ont été autorisés dans des situations particulières, veuillez

consulter la ligne directrice complémentaire appropriée ou communiquer avec Santé Canada.

## Document sur la gestion du cycle de vie du produit

Comme le définit l'ICH Q12, une fois autorisé, le document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) sert de référentiel central dans le dossier pour les conditions établies (CE) négociées et les catégories de déclaration qui leur sont associées, les PACMP et les engagements en matière de CFC après l'approbation. Il comprend les éléments clés décrits ci-dessous et des références aux renseignements connexes situés ailleurs dans la demande. Il est essentiel de fournir le document PLCM dans le cadre de la présentation lorsque le promoteur propose des CE.

Les éléments du document PLCM sont résumés ci-dessous. Ces éléments étant sujets à l'évaluation et à la négociation, le document peut contenir des différences propres à chaque région. Lorsqu'il est déposé avec une nouvelle présentation, le document PLCM reste un projet jusqu'à ce que l'évaluation de la présentation soit terminée et que le document PLCM soit autorisé :

- CE (éléments non encore mis en œuvre par Santé Canada) :
  - Les CE du produit devraient être répertoriées dans le document PLCM. L'identification et la justification des CE initialement proposées figurent dans les sections correspondantes du CTD.
- Catégories de déclaration permettant d'apporter des changements aux CE approuvées :
  - La catégorie de déclaration associée au changement de chaque CE devrait être indiquée dans le document PLCM. La justification détaillée des catégories de déclaration initialement proposées se trouve dans les sections correspondantes du CTD.
- Les PACMP soumis pour gérer et mettre en œuvre de manière prospective un ou plusieurs changements après l'approbation devraient être énumérés.
- Engagements en matière de CFC après l'autorisation :
  - Les activités d'élaboration de CFC spécifiées, convenues par le promoteur et Santé Canada au moment de l'autorisation (par exemple, surveillance particulière du processus, essais supplémentaires, validation du processus), qui seront réalisées avant ou pendant la phase de mise en marché, devraient être énumérées dans le document PLCM.

Un document PLCM mis à jour devrait être inclus dans les présentations après l'approbation pour les changements de CFC, le cas échéant.

Le document PLCM devrait être placé dans le module 3, section 3.2.R.8. et devrait être mentionné dans le DCIP au moyen d'un lien hypertexte vers le document PLCM.

## **Développement pharmaceutique et qualité dès la conception**

L'ICH a élaboré deux lignes directrices, Q11 : Développement et fabrication de substances médicamenteuses (entités chimiques et entités biotechnologiques et biologiques) et Q8 : Développement pharmaceutique, qui sont pertinentes pour générer le contenu attendu pour les sections 3.2.S.2.2 à 3.2.S.2.6 et la section 3.2.P.2, respectivement, d'une présentation réglementaire dans le format CTD.

La section sur le développement pharmaceutique vise à permettre aux évaluateurs et aux inspecteurs d'acquérir une connaissance approfondie du produit et du processus de fabrication.

L'objectif du développement pharmaceutique est de mettre au point un produit de qualité et de concevoir son processus de fabrication de manière à ce qu'il atteigne le rendement prévu du produit de manière constante. Les renseignements et les connaissances acquises grâce aux études de développement pharmaceutique et à l'expérience de la fabrication fournissent une compréhension scientifique pour soutenir l'établissement de l'espace de conception, des spécifications et des contrôles de fabrication.

L'espace de conception est proposé par le demandeur dans une PDN ou un supplément, et est soumis à l'évaluation et à l'approbation d'un organisme de réglementation.

L'introduction d'un changement à l'intérieur de l'espace de conception n'est pas considérée comme un changement nécessitant une communication réglementaire, mais devrait être documentée avec les contrôles de changement requis, le cas échéant. Un mouvement hors de l'espace de conception est considéré comme un changement et déclenche normalement un processus réglementaire de changement après l'approbation.

En cas d'approbation, les détails de l'espace de conception devraient être consignés dans le DCIP. Les promoteurs sont encouragés à discuter avec Santé Canada lorsqu'ils envisagent de créer un espace de conception.

## Calendrier de mise en œuvre des changements

La date de mise en œuvre d'un changement de fabrication est définie comme la date à laquelle le changement est enregistré dans le système de gestion des changements de l'entreprise (qui correspond généralement à la date à laquelle le premier lot fabriqué après incorporation du changement est mis sur le marché dans une compétence réglementaire, n'importe où dans le monde).

Que les changements classés comme des déclarations annuelles ou des déclarations immédiates soient présentés dans un Supplément ou non, le formulaire « Changements survenus après l'avis de conformité – Avis de changement : Niveau III » devrait être déposé.

La section « Niveau III – Déclarations (changements mineurs à la qualité) » de la *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain* fournit des détails particuliers sur le moment où les changements de Niveau III doivent être déposés.

## Changements à la qualité entraînant des changements de l'étiquetage

De nombreux changements à la qualité peuvent affecter l'étiquetage du produit. Lorsque la monographie du produit devrait être mise à jour pour tenir compte d'un changement, il peut être nécessaire de soumettre les changements de l'étiquetage en tant que supplément, même si le changement à la qualité est classé comme une déclaration. Pour plus de renseignements sur les exigences relatives à la déclaration des changements à l'étiquetage, y compris les changements des monographies de produits, veuillez consulter les lignes directrices de Santé Canada intitulé *Questions et réponses : le règlement sur l'étiquetage en langage clair des médicaments sur ordonnance* ou *Questions et réponses : le règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments vendus sans ordonnance*. Ces documents aide à clarifier, différencier ou classer les changements à l'étiquetage (par exemple, la conception ou le contenu) apportés aux maquettes (par exemple, les étiquettes intérieures ou extérieures, la notice d'accompagnement, les instructions d'utilisation, les cartes de portefeuille ou de dosage) qui justifient le dépôt d'un supplément ou d'une déclaration. Chaque ligne directrice devrait être lue comme un document autonome pour établir les catégories de déclaration. Lorsque le changement à la qualité et le changement de l'étiquetage nécessitent la présentation d'un supplément, ces changements peuvent être présentés dans le même supplément.

## Données justificatives – Changements de Niveau I et II

Toutes les données recommandées à l'appui du changement devraient être fournies avec la présentation, comme décrit dans les lignes directrices complémentaires, ou comme convenu dans un PACMP approuvé. Le cas échéant, ces données devraient être fournies dans le format défini par le CTD de l'ICH. Un sommaire global de la qualité (SGQ) et une Synthèse globale : Bioéquivalence (SG-BE) devraient également être complétés et fournis, le cas échéant. Pour plus de détails sur les recommandations relatives aux différents produits, veuillez consulter les lignes directrices de Santé Canada.

Lorsque les données justificatives recommandées ne peuvent être soumises, une justification détaillée devrait être fournie. Si les données justificatives demandées dans une ligne directrice complémentaire influencent la catégorie de déclaration acceptable, mais ne peuvent être soumises, il est conseillé de demander un avis préalable à la présentation.

### Données justificatives communes aux changements de Niveau I et II

Les éléments suivants devraient être inclus, le cas échéant, dans le dossier de présentation des changements de la qualité de Niveau I et de Niveau II :

- a. une lettre d'accompagnement comprenant une brève description narrative et une justification du ou des changements;
- b. une liste des changements dans le module 1.0.7 « Note au réviseur » décrivant chacun d'entre eux de manière suffisamment détaillée pour permettre une évaluation rapide afin de déterminer si la catégorie de déclaration appropriée a été utilisée, ainsi qu'un tableau présentant les renseignements actuellement approuvés et les renseignements proposés;
- c. une copie électronique annotée et non annotée des documents suivants :
  - i. DCIP correspondant (c'est-à-dire DCIP-B ou DCIP-R);
  - ii. monographie du produit ou notice d'accompagnement;
  - iii. échantillon des étiquettes intérieures et extérieures (les changements de Niveau I requièrent des maquettes d'étiquettes alors que les changements de Niveau II requièrent un texte écrit à la place des maquettes), afin de refléter tous les changements proposés;
- d. une copie électronique annotée et non annotée du modèle du Sommaire global de la qualité (SGQ) de Santé Canada, ou les sections révisées du SGQ sont préférables. Toutefois, un document détaillant clairement les changements proposés pourrait être soumis au lieu d'un SGQ annoté dans le module 2.3.

Outre les renseignements communs susmentionnés et ceux énumérés dans la section *Dépôt des présentations de Niveau I - Suppléments, Niveau II - Suppléments (innocuité) et Niveau II – PM* ) de la *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain*, des recommandations sont incluses dans les lignes directrices complémentaires, décrivant les renseignements particuliers à l'appui des différents changements à la qualité.

Lorsque des références croisées sont appliquées à des renseignements précédemment soumis, des détails sur les renseignements croisés devraient être indiqués dans la lettre d'accompagnement (par exemple, la marque nominative du produit pharmaceutique, le nom du fabricant ou du promoteur, le type de présentation, le numéro de contrôle, la date d'approbation).

## **Certificat de conformité**

Pour les produits biologiques (drogues de l'annexe D), l'utilisation de certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) délivrés par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM) pour l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) peut être prévue pour les matières premières, les matériaux auxiliaires et les réactifs présentant un risque de transmission d'agents de l'ESB/EST. Cependant, ils ne peuvent être utilisés pour justifier des changements apportés à la substance médicamenteuse utilisée dans les produits biologiques (drogues de l'annexe D) et dans les drogues de l'annexe C (produits radiopharmaceutiques et trousse ne contenant pas de produit radioactif). Les promoteurs sont invités à communiquer avec Santé Canada pour obtenir de plus amples renseignements.

## **Données justificatives – Changements de Niveau III**

### **Déclarations immédiates**

Les données à l'appui à produire ou à déposer avec les Niveau III - Déclarations immédiates sont décrites dans les lignes directrices complémentaires ou autorisées dans le cadre d'un PACMP. Les données à l'appui qui n'ont pas été soumises avec la déclaration devraient être mises à la disposition de Santé Canada dans un délai de 30 jours civils si la demande en est faite à tout moment. Les données à l'appui non demandées faisant partie d'un dépôt plurigouvernemental ne doivent pas être supprimées.

Les données à l'appui devraient être soumises en même temps que le formulaire Niveau III - Déclaration uniquement si cela est indiqué dans les lignes directrices complémentaires ou lors de la présentation d'un dossier CTD harmonisé au niveau international.

## Déclarations annuelles

Les données produites par le promoteur à l'appui d'un changement signalé dans une déclaration annuelle ne devraient pas faire partie de la présentation, mais devraient être mises à la disposition de Santé Canada dans un délai de 30 jours civils, si la demande en est faite.

Une copie annotée de la monographie de produit, de la notice ou du DCIP révisé ou d'autres données (avec les dates de mise en œuvre clairement indiquées) devrait être soumise pour une déclaration uniquement si elle est indiquée comme nécessaire dans les lignes directrices complémentaires ou, dans la plupart des cas, avec le dépôt du prochain Niveau I - Supplément ou du Niveau II – Préavis de modification qui nécessite également le dépôt du même type de document concerné.

La section du « Niveau III – Déclarations immédiates et annuelles (changements à la qualité mineurs) » de la *Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Cadre pour les médicaments biologiques et les médicaments de l'Annexe C destinés à l'usage humain* fournit des directives générales sur les renseignements à déposer pour les changements de Niveau III.

## Données justificatives – Changements de Niveau IV

Les données à l'appui d'un « Niveau IV – Changements non signalés » devraient être gérées dans le cadre du SQP concerné, être conformes aux exigences en matière de BPF du titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*, et être disponibles pour une inspection de routine des BPF.

Les versions annotées de tous les documents concernés (par exemple, la monographie du produit, la notice ou le DCIP) devraient être déposées avec le prochain Niveau I – Supplément ou Niveau II – Préavis de de modification qui nécessite également le dépôt du même type de document concerné.

## Études comparatives

### Études comparatives *in vivo*

Un certain nombre de changements décrits dans les lignes directrices complémentaires comprennent des recommandations pour soutenir des études comparatives *in vivo* (par exemple, des études cliniques de transition pour les produits biologiques).

Les promoteurs devraient consulter la ligne directrice ICH Q5E et les lignes directrices de Santé Canada applicables lors de la réalisation d'études comparatives *in vivo*.

### Études comparatives *in vitro*

Un certain nombre de changements décrits dans les lignes directrices complémentaires comprennent des recommandations pour soutenir des études comparatives *in vitro* (par exemple, des études comparatives de dissolution). Lorsqu'une comparaison *in vitro* est recommandée à l'appui d'un changement après l'AC, la comparaison devrait être effectuée avec le produit fabriqué selon la même formulation et le même procédé de fabrication ou un procédé représentatif utilisé dans les études cliniques clés ou les études comparatives de biodisponibilité approuvées pour la présentation de drogue originale (par exemple, avec la formule du lot, le procédé de fabrication). Ce produit est appelé « produit approuvé » dans les annexes.

D'autres approches de cette recommandation pourraient être acceptables si elles sont scientifiquement justifiées. Par exemple, une comparaison avec le produit commercialisé par le promoteur (plutôt qu'avec le produit utilisé dans les études cliniques clés ou les études comparatives de biodisponibilité) pourrait être justifiée si un ensemble important de renseignements a été établi pour la drogue commercialisée.

Les promoteurs devraient se référer aux chapitres généraux disponibles dans la pharmacopée actuelle de l'annexe B pour les spécifications générales relatives à la dissolution et à la libération des médicaments [par exemple, United States Pharmacopeia (USP) <711>, USP <724>, Pharmacopée européenne (Ph.Eur.) 2.9.3].

## Essais de stabilité

Si des études de stabilité sont recommandées à l'appui d'un changement après l'approbation, elles devraient être réalisées conformément aux lignes directrices de l'ICH et de Santé Canada.

Dans ces circonstances, l'objectif des études de stabilité est de confirmer la durée de conservation et les conditions de stockage précédemment approuvées. La portée et la conception de ces études de stabilité s'appuient sur les connaissances et l'expérience du produit médicamenteux et de la substance médicamenteuse acquises depuis l'autorisation. Pour les PACMP, des considérations supplémentaires de conception telles que décrites dans le chapitre 9 de l'ICH Q12 pourraient être appliquées.

Les autres lignes directrices de l'ICH potentiellement pertinentes comprennent notamment :

- a. Essais de stabilité des nouveaux produits et de nouvelles substances médicamenteuses (Q1A)
- b. Essai de stabilité : Essais de photostabilité des nouveaux produits et nouvelles substances médicamenteuses (Q1B)
- c. Essai de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques (Q1C)
- d. Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et nouvelles substances médicamenteuses (Q1D)
- e. Évaluation des données de stabilité (Q1E)
- f. Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie (Q5C)

Si les études de stabilité accélérées ne sont pas systématiquement réalisées en raison de la nature du produit, une justification devrait être fournie, à moins qu'elles n'aient été préalablement autorisées par un PACMP.

## Acronymes

### **FMSA**

fiche maîtresse de la substance active

### **PADN**

présentation abrégée de drogue nouvelle

### **DMBR**

Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

### **ESB**

encéphalopathie spongiforme bovine

### **CFC**

chimie, fabrication et contrôles

### **CRIPPF**

changements aux renseignements sur les installations propres aux produits fabriqués

### **ACQ**

attribut critique de qualité

### **CTD**

common technical document

### **FMM**

fiche maîtresse du médicament

### **FIPP**

formulaire d'information sur le produit pharmaceutique

### **EDQM**

Direction européenne de la qualité du médicament du Conseil de l'Europe

### **PE**

permis d'établissement

### **BPF**

bonnes pratiques de fabrication

**SC**

Santé Canada

**CVC**

chauffage, ventilation et climatisation

**ICH**

International Council for Harmonisation

**DCI**

Dénomination commune internationale

**CIVIV**

corrélation in-vitro-in-vivo

**PM**

préavis de modification

**PDN**

présentation de drogue nouvelle

**AC**

avis de conformité

**SQP**

système de qualité pharmaceutique

**CQ**

contrôle de la qualité

**Q1A**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Essais de stabilité des nouveaux produits et nouvelles substances médicamenteuses »

**Q1B**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Essais de stabilité : Essais de photostabilité des nouveaux produits et nouvelles substances médicamenteuses »

**Q1C**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Essais de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques »

**Q1D**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et nouvelles substances médicamenteuses »

**Q1E**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Évaluation des données de stabilité »

**Q4B**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Évaluation et recommandation des textes de la pharmacopée à utiliser dans les régions de l'ICH »

**Q5B**

ligne directrice de l'ICH intitulée : « Évaluation de l'innocuité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale »

**Q5B**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADNr »

**Q5C**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie »

**Q5D**

ligne directrice ICH intitulée « Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie »

**Q5E**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Comparabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie »

**Q8(R2)**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Développement pharmaceutique »

**Q11**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biologiques ou issues de la biotechnologie) »

**Q12**

ligne directrice de l'ICH intitulée « Considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques »

**SPADN**

supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle

**SPDN**

supplément à une présentation de drogue nouvelle

**EST**

encéphalopathie spongiforme transmissible

**EPPI**

eau pour préparation injectable

**OMS**

Organisation mondiale de la Santé

## Définitions

### **Adjuvant :**

Composant qui active la réponse immunitaire à un antigène ou la module vers la réponse immunitaire désirée. Un adjuvant peut être d'origine médicamenteuse (adjuvant chimique ou synthétique) ou d'origine biologique (adjuvant biologique).

### **Lot :**

Quantité de drogue sous forme posologique, de matière première ou de matériel d'emballage, à l'intérieur de limites déterminées, produite conformément à un ordre de fabrication unique et certifiée par les signataires de cet ordre. Dans le cas d'une fabrication en continu, un lot correspond à une fraction définie de la production qui se caractérise par l'homogénéité recherchée. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en plusieurs sous-lots, qui sont ensuite rassemblés pour former un lot final homogène.

### **Matériel biologique auxiliaire :**

Matière première d'origine biologique destinée à être utilisée comme auxiliaire technologique dans la fabrication de la drogue. Elle peut être absente de la drogue ou demeurer sous forme d'impureté à la fin du processus de fabrication (par exemple, les additifs biologiques ajoutés au milieu de culture cellulaire lors de la fermentation, l'antithrombine humaine III utilisée pour s'associer à la thrombine humaine et l'éliminer).

### **Matériel biologique de départ :**

Matière première d'origine biologique utilisée dans la fabrication de la drogue et de laquelle provient l'ingrédient actif, soit directement (par exemple, dérivés plasmatiques, liquide d'ascites, tissu pulmonaire bovin, etc.) ou indirectement (par exemple, substrats cellulaires, cellules hôte-vecteur, œufs, souches virales, etc.).

### **Certificat de conformité (CEP) :**

Certificat de conformité d'une substance aux exigences pertinentes des monographies de la Pharmacopée européenne pour l'utilisation dans les médicaments, délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (EDQM) du Conseil de l'Europe.

### **Dispositif de fermeture du contenant :**

Ensemble des matériaux d'emballage qui renferment et protègent la forme posologique. Cet ensemble comprend les composantes de l'emballage primaire et les composantes de l'emballage secondaire, si celles-ci sont destinées à apporter une protection supplémentaire au produit médicamenteux. Un système d'emballage est équivalent à un dispositif de fermeture du contenant.

**Stratégie de contrôle :**

Un ensemble de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit le rendement du processus et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés à la substance médicamenteuse et aux matériaux et composants du produit pharmaceutique, aux installations et conditions de fonctionnement des équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications du produit fini, ainsi qu'aux méthodes et à la fréquence de surveillance et de contrôle qui y sont associées.

**Procédure de conversion :**

Série logique d'étapes validées assurant un nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le traitement d'un produit différent.

**Procédé fermé ou système fermé :**

Équipement ou étape du procédé dans lequel le produit n'est pas exposé à l'environnement extérieur. Un système fermé exige que la qualité des matières entrant ou sortant du système et la manière dont ces matières sont ajoutées ou retirées du système soient soigneusement contrôlées.

**Étape critique de fabrication :**

Processus ou étape de fabrication qui a une incidence potentielle sur le profil de pureté et d'impureté ou qui peut en avoir une, du à la nature des matières premières ou du produit ou de l'intermédiaire qui en résulte, qui doit être confiné dans une aire de fabrication ou une installation de production spécialement conçue. Cela inclut la mise au point et la préparation de banques de cellules et de lots de semences, la propagation initiale, la mise à l'échelle, le regroupement et le fractionnement du sang et du plasma, la fermentation, la récolte, l'inactivation, la purification, l'ajout d'adjuvants ou d'agents de conservation et la conjugaison et le regroupement de concentrés en vrac. Cela inclut également la préparation finale du produit biologique y compris la concentration ou la diafiltration, la formulation, la filtration en milieu stérile, le remplissage et la lyophilisation.

**Paramètre critique du procédé :**

Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur un attribut de qualité critique et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit la qualité souhaitée.

**Attribut critique de qualité :**

Propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour assurer la qualité souhaitée du produit.

**Libération retardée :**

Libération d'une ou de plusieurs drogues à un moment autre que celui qui suit immédiatement l'administration orale.

**Espace de conception :**

Combinaison et interaction pluridimensionnelles de variables (par. exemple, les attributs matériels) et de paramètres qui ont été démontrés pour fournir une assurance de la qualité. Travailler dans l'espace de conception n'est pas considéré comme un changement. Le fait de sortir de l'espace de conception est considéré comme un changement et déclenche normalement une procédure réglementaire de changement après approbation. L'espace de conception est proposé par le demandeur et est soumis à l'évaluation et à l'approbation des organismes de réglementation.

**Type d'hôte ou de milieu différent :**

Cellules de mammifères ou micro-organismes impliqués dans la fabrication d'une substance médicamenteuse qui diffèrent des hôtes déjà utilisés dans l'installation ou qui utilisent un milieu de culture cellulaire ou de fermentation de composition très différente.

**Entité chimique discrète :**

Entité moléculaire solitaire dont la structure chimique est connue.

**Forme posologique :**

Produit médicamenteux qui a été traité au point de se présenter sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles.

**Produit médicamenteux :**

La forme médicamenteuse dans le conditionnement primaire final destiné à la commercialisation.

**Substance médicamenteuse :**

Substance médicamenteuse non formulée qui pourrait l'être avec des excipients pour produire la forme posologique.

**Méthode jugée équivalente :**

Méthode d'analyse proposée qui a été validée et jugée équivalente à la méthode approuvée pour l'usage à laquelle elle est destinée.

**Équipement équivalent :**

Équipement de conception comparable et de même principe de fonctionnement, fabriqué avec des matériaux en contact avec le produit d'une qualité identique ou supérieure. Un équipement équivalent devrait permettre d'obtenir un produit de même qualité que celui traité par l'équipement précédent.

**Excipient :**

Toute matière autre que la substance médicamenteuse, présente dans la forme posologique.

**Libération prolongée :**

Les produits à libération prolongée sont formulés de manière à ce que la drogue soit disponible pendant une période prolongée après l'ingestion. Cela permet de réduire la fréquence d'administration par rapport à une drogue présentée sous forme posologique conventionnelle (par exemple, comme solution ou forme posologique à libération immédiate).

**Installation :**

Bâtiment où se déroulent une ou plusieurs activités de fabrication particulières.

**Train de fermentation :**

Équipement et conditions nécessaires à l'expansion progressive du procédé de culture cellulaire.

**Emballage secondaire fonctionnel :**

Matériel d'emballage qui n'est pas en contact direct avec le produit et qui fournit une protection supplémentaire ou sert à livrer le produit.

**CVC (chauffage, ventilation et climatisation) :**

Terme utilisé par l'industrie pour désigner les systèmes et technologies responsables du chauffage, de la ventilation et de la climatisation des bâtiments. Les systèmes CVC régulent le confort (température et humidité), l'efficacité énergétique et la qualité de l'air.

**Formes posologiques à libération immédiate :**

Formes posologiques qui permettent la dissolution de la drogue dans le contenu gastro-intestinal, sans intention de retarder ou de prolonger la dissolution ou l'absorption de la drogue.

**Contrôle en cours de fabrication :**

Vérifications effectuées au cours de la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus pour s'assurer que le produit fini est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou de l'équipement de production peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

**Interchangeable :**

Lorsqu'un tel statut est indiqué, tout texte officiel provenant des pharmacopées japonaise (JP), européenne (EP) ou américaine (USP) peut être substitué par l'un ou l'autre texte (référéncé de façon appropriée) dans les régions de l'ICH dans le but d'obtenir l'homologation ou l'approbation pharmaceutique. Utilisant l'une ou l'autre des méthodes interchangeables, l'analyste obtiendra la même approbation ou le même refus indépendamment de la pharmacopée utilisée.

**Formes posologiques à libération modifiée :**

Formes posologiques dont les caractéristiques de libération de la drogue (durée ou emplacement) sont choisies pour atteindre des objectifs thérapeutiques ou de commodité que n'offrent pas les formes posologiques conventionnelles telles qu'une solution ou une forme posologique à libération immédiate. Les formes orales solides à libération modifiée comprennent des drogues à libération retardée et à libération prolongée.

**Installation à produits multiples :**

Installation où sont fabriqués plusieurs produits du même type ou des produits de classes différentes (par exemple, des produits pharmaceutiques et biologiques).

**Aire non critique :**

Zone ne contenant aucune étape de fabrication.

**Excipient non critique :**

Excipient sans fonction active, par exemple, une solution utilisée pour ajuster le pH.

**Étape non critique de la fabrication :**

Processus ou étape de fabrication qui n'a aucune incidence sur le profil de pureté et d'impureté ou qui n'exige aucune installation particulière, par exemple la préparation des tampons et des milieux, le stockage des produits intermédiaires et l'emballage (à noter que certains produits biologiques peuvent nécessiter un contrôle critique de la température ou de la lumière lors de l'emballage).

**Système ouvert :**

Toute étape d'un procédé de fabrication où des matériaux ou des composants en cours de fabrication sont exposés à l'environnement extérieur.

**Échelle pilote :**

Lot d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux fabriqué selon un procédé entièrement représentatif et simulant celui appliqué à un lot à l'échelle de la production. Pour les formes posologiques orales solides, cette échelle représente généralement au moins un dixième de la production réelle, ou 100 000 comprimés ou gélules, la valeur la plus élevée étant retenue.

**Présentation :**

Contenant qui renferme le produit médicamenteux. Le contenant peut être utilisé de manière directe ou indirecte pour l'administration de la drogue (par exemple, flacons, seringues préremplies, stylos préremplis).

**Composant du dispositif de fermeture primaire :**

Matériaux d'emballage en contact direct avec le produit.

**Substance médicamenteuse ou produit médicamenteux proposé :**

Substance médicamenteuse ou produit médicamenteux fabriqué à l'aide d'un procédé incorporant les changements proposés.

**Documents approuvés par le CQ :**

Le terme « Approuvé par le CQ » signifie que le document est approuvé par la personne responsable du service de contrôle de la qualité.

**Retraitement :**

Soumission de tout ou partie d'un lot d'une drogue en cours de fabrication, d'un produit intermédiaire en vrac (produit intermédiaire en vrac biologique final) ou d'une drogue en vrac d'un seul lot à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison de sa non-conformité aux spécifications prédéterminées.

**Pharmacopée de l'Annexe B :**

Pharmacopée figurant à l'Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* (par exemple, United States Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia).

**Durée de conservation :**

Période pendant laquelle un produit médicamenteux doit rester dans les limites de la spécification de la durée de conservation approuvée, à condition qu'il soit stocké selon les conditions définies sur l'étiquette du contenant.

**Dosage :**

Quantité d'ingrédient médicinal dans une forme posologique particulière. Pour une solution, dosage de l'ingrédient médicamenteux actif multiplié par le volume de remplissage.

**Excipient (ou agent) de contrôle de la libération :**

Excipient présent dans la forme posologique finale dont la fonction principale est de modifier la durée de libération de la substance médicamenteuse active de la forme posologique.

**Événements inattendus :**

Les « événements inattendus survenant au cours de la fabrication ou en raison de problèmes de stabilité » réfèrent à des événements inattendus entraînant un non-respect des spécifications.

**Validation :**

Acte documenté consistant à démontrer que toute procédure, tout procédé et toute activité conduira systématiquement aux résultats escomptés. Comprend la qualification des systèmes et des équipements.

## Remarque sur les lignes directrices en général

Les lignes directrices aident l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également des conseils au personnel de Santé Canada sur la façon de réaliser les mandats et les objectifs de façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des instruments administratifs n'ayant pas force de loi. Par conséquent, elles permettent une certaine marge de manœuvre. Toutefois, pour être acceptables, les approches de rechange aux principes et aux pratiques décrits dans le présent document doivent être appuyées par une justification adéquate. Il faut en discuter à l'avance avec le secteur de programme concerné pour éviter de conclure que les exigences légales ou réglementaires applicables n'ont pas été respectées.

Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des documents, ou de définir des conditions qui ne sont pas expressément décrites dans la ligne directrice, afin de nous aider à évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Nous sommes déterminés à nous assurer que ces demandes sont justifiables et que les décisions sont clairement documentées.