
Ligne directrice sur les changements survenus après l'avis de conformité : Qualité des produits biologiques

Date de publication : 15 mai 2026



Produits de santé



Santé
Canada Health
Canada

Canada

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: Quality for biologics

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
Télec. : 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.

Cat. : H164-425/2026F-PDF
ISBN : 978-0-660-99580-9
Pub. : 260044



Produits de santé

Registre des changements du document

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
15 septembre 2009	<ul style="list-style-type: none">• Changements administratifs	<ul style="list-style-type: none">• Document entier
15 octobre 2013	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 1 à 4 : Révisions ou clarifications pour divers changements à la qualité du document• Annexe 7 : Autres exemples de changements de niveau IV• Annexe 8 : Ajout d'une définition	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 3, 7, 8
février 2016	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 1, 2, 3 : Autres révisions ou clarifications pour divers changements à la qualité• Annexe 8 : Ajout d'acronymes et de définitions	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 1,2,3,8
19 octobre 2018	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 1, 2, 3, 4 : Ajout, suppression ou modification à la description de certains changements concernant la qualité, conditions à remplir, catégories de rapport, et les données à l'appui requises• Annexe 7 : Ajout d'un exemple, modification d'exemples existants• Annexe 8 : Révision à un acronyme existant et l'ajout de nouveaux acronymes• Reformulation de diverses sections afin d'ajouter de la clarté au texte	<ul style="list-style-type: none">• Annexes 1, 2, 3, 4, 7, 8

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
	<p>existant et de fournir une cohérence avec les avis ou les politiques qui ont été publiés depuis la dernière mise à jour</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mise à jour du texte pour refléter l'adoption par Santé Canada des lignes directrices ou des annexes de l'ICH (par exemple, Q4B, Q8 et Q11) • Préciser quand les changements de niveau III devraient être déposés et de la documentation à soumettre 	
22 juillet 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Changement 2a (Changement au site de fabrication d'une substance médicamenteuse) et Changements 4-5 (Changement à l'étape de la fermentation ou de la purification de la substance médicamenteuse) : Élimination de l'exigence de fournir 3 lots de fabrication du produit médicamenteux • Les Certificats d'analyses ne sont dorénavant plus exigés • Lorsque des Études de validation et/ou d'évaluation du procédé sont nécessaires, la phrase « Le protocole de validation proposé est acceptable, mais des données pourraient être demandées » a été enlevée : Ceci s'applique aux changements 3, 17, 43 et 45 • Changement 16 (Changement au protocole de qualification des banques de cellules ou des banques de semences) : Ajout de l'exigence de fournir un (1) lot à l'échelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Génération du document d'accompagnement pour les produits biologiques

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
	<p>commerciale de la substance médicamenteuse dérivée de la nouvelle banque de cellules/semences afin de soutenir le nouveau protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changement 21 : Correction de la section CTD pour les données à l'appui #1 (S.4.3 au lieu de S.2.5) • Changement 35, données à l'appui #6 : Remplacement de « c.-à-d. » par « ex : » afin de fournir plus de flexibilité • Changement 38b (Changement dans le volume de remplissage) : Ajout de l'option de soumettre le changement dans un Préavis de modification si le changement ne nécessite pas l'émission d'un nouveau numéro d'identification de médicament (DIN) • Changement 44 : Élimination de la Condition #3 • Changement 45b : Clarification que le changement s'applique tant aux équipements entrant ou non en contact avec le produit • Changement 45b, Condition #5 : Ajout que pour l'équipement entrant en contact direct avec le produit, la taille de l'équipement est encadrée par les échelles approuvées du processus de fabrication (c.-à-d'un nouveau réservoir de formulation de 300 litres pour une utilisation dans un processus de formulation avec une échelle approuvée de 50 à 500 litres) 	

Date	Nature du changement et justification	Emplacement
	<ul style="list-style-type: none"> • Changement 58 : Correction de la section CTD pour les données à l'appui #1 (P.5.3 au lieu de P.3.5) • Changement 79 (Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette) : Ajout dans la liste d'exemples de la modification de la durée de conservation en cours d'utilisation et de l'ajout ou modification des conditions de la chaîne de température contrôlée 	
15 mai 2026	<ul style="list-style-type: none"> • Changements 12c et 13b : Modification de la catégorie de déclaration de Préavis de modification à Déclaration annuelle. • Changements 27 et 32 : Élimination de la Condition #2 • Changement 38 : Élimination de l'exigence de fournir des Certificats d'analyse • Changements 64 et 69 : Élimination de la Condition #2 	<ul style="list-style-type: none"> • Document entier



Produits de santé

Table des matières

Introduction	1
Portée	1
Changements effectués après l'émission d'une identification numérique de drogue (DIN)	1
Renseignements généraux	2
Niveau III – Déclarations (changements mineurs à la qualité)	3
Changements multiples	3
Vérification de l'uniformité des lots	4
Évaluation sur place	4
Substance médicamenteuse	5
Renseignements généraux	5
Fabrication	6
Caractérisation.....	25
Contrôle de la substance médicamenteuse	26
Normes ou matériels de référence utilisés lors de la libération de la substance médicamenteuse.....	31
Contenant et dispositif de fermeture	35
Stabilité	37
Produit médicamenteux	42
Description et composition du produit médicamenteux.....	42
Description et composition du produit médicamenteux : Changement à un adjuvant....	44
Description et composition du produit médicamenteux.....	47
Développement pharmaceutique	49
Fabrication	50
Contrôle des excipients.....	58
Contrôle du produit médicamenteux	65
Normes et matériels de référence utilisés pour la libération du produit médicamenteux	71
Contenant et dispositif de fermeture	75
Stabilité	80
Annexe 1 : Exemples de changements de Niveau IV (Changements non rapportés)	85
Remarque sur les lignes directrices en général	86



Produits de santé

Introduction

La ligne directrice de Santé Canada intitulée *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* devrait être consultée pour de l'information générale concernant les changements survenus après l'avis de conformité et la classification de ceux-ci.

Portée

Cette ligne directrice devrait être consultée pour l'évaluation des changements applicables aux produits biologiques par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) de Santé Canada. Cette ligne directrice clarifie uniquement la catégorie de déclarations pour les changements liés à la qualité. Ces changements liés à la qualité peuvent affecter d'autres aspects réglementaires du produit tels que l'administration, l'étiquetage ou les exigences liées aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les lignes directrices référencées doivent donc être consultées pour déterminer les exigences de déclaration pour ces changements.

Changements effectués après l'émission d'une identification numérique de drogue (DIN)

En absence de ligne directrice spécifique aux changements sur la Qualité de drogues approuvées via une Demande d'identification numérique - Produit biologique (DDIN-PB), cette ligne directrice s'applique à ces produits. Cette ligne directrice s'applique également aux présentations pour lesquelles un AC a été recommandé, mais pour lesquelles la délivrance de l'AC a été mise en attente.

Renseignements généraux

Les exemples de changements suivants sont fournis dans le but de faciliter la classification des changements apportés à l'information sur la qualité pour les drogues visées à l'Annexe D (Produits biologiques). L'information est résumée dans les tableaux et présente des recommandations en ce qui concerne :

- les conditions à remplir pour qu'un changement soit classé comme étant un changement de Niveau I - Supplément, de Niveau II - Préavis de modification ou de Niveau III - Déclaration annuelle. Si une des conditions énoncées pour un changement donné ne sont pas remplies, le changement est automatiquement considéré comme un changement du niveau supérieur suivant. Par exemple, si une des conditions recommandées pour un changement de Niveau II - Préavis de modification ne sont pas remplies, le changement est considéré comme un changement de Niveau I - Supplément. Pareillement, si une des conditions recommandées pour un Niveau III - Déclaration annuelle ne sont pas remplies, le changement justifierait le dépôt Niveau II - Préavis de modification.
- les données à l'appui pour un changement donné, qu'elles doivent être présentées à Santé Canada et/ou conservées par le promoteur. S'il y a lieu, les modules correspondants du Common Technical Document (CTD) pour les données à l'appui ont été identifiés entre crochets. Une justification adéquate doit être donnée quand il est impossible de fournir des données à l'appui. Comme décrit dans le document de synthèse, toutes les données qui peuvent avoir été générées par le promoteur à l'appui d'un changement de Niveau III – Déclaration annuelle ou Niveau III – Déclaration immédiate ne doivent pas être soumises avec le changement survenu après l'avis de conformité (Niveau III) mais doivent être disponibles à Santé Canada dans les trente (30) jours calendaires, sur demande.
- la catégorie de déclaration (c.-à-d. Supplément, Préavis de modification, Déclaration annuelle ou Déclaration immédiate).

Pour des raisons pratiques, les exemples de changements sont organisés selon le format défini par le Common Technical Document (CTD). Veuillez-vous référer aux lignes directrices à l'intention de l'industrie intitulées : *Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biothérapeutiques ou sanguins* et *Exigences harmonisées pour l'homologation de vaccins et lignes directrices de rédaction d'une demande*.

Lors de la présentation d'un Sommaire global de la qualité (SGQ), le SQG pour les produits biologiques doit être utilisé tel que décrit dans les documents d'orientation susmentionnés, avec les changements clairement indiqués.

S'il y a lieu, une copie annotée et non annotée (propre) du Document certifié d'information sur le produit pour les drogues visées à l'annexe D (produits biologiques) (DCIP-B) devrait être fournie avec les changements de Niveau I et de Niveau II.

Niveau III – Déclarations (changements mineurs à la qualité)

Pour les produits biologiques (Drogues - Annexe D), tous les changements de Niveau III doivent être signalés en tant que notification annuelle, à moins que le changement de qualité mineur ne résulte du déclassement d'un changement de qualité majeur ou modéré à un changement de qualité mineur en raison de l'exécution d'un protocole de gestion des changements post-approbation approuvée lorsque les catégories de déclaration ont été négociées pour être classées comme notification immédiate plutôt que comme catégorie de déclaration typique supérieure.

Changements multiples

Les changements multiples de Niveau II (liés à la qualité d'un même produit) peuvent être regroupés à condition qu'ils soient reliés ou appuyés par la même information. Si les changements sont reliés, le promoteur devrait décrire le lien direct entre eux. Les promoteurs devraient également s'assurer que les documents soumis pour chaque changement satisfont aux exigences de la section correspondante de cette ligne directrice. Pour les applications contenant des changements multiples, le promoteur devrait clairement indiquer l'information qui appuie un changement en particulier.

Dans le cas où de trop nombreux changements sont présentés dans la même application où lorsque certains problèmes ont été rencontrés pour un changement en particulier nécessitant une évaluation plus approfondie, Santé Canada se réserve le droit de séparer les changements dans différentes applications.

En présence d'un changement affectant plusieurs drogues, une application pour chaque drogue doit être présentée. Cependant, l'information pour appuyer ces changements peut être présentée avec renvois à une autre application.

Vérification de l'uniformité des lots

Pour les produits biologiques (Drogues- Annexe D) et les produits radiopharmaceutiques (Drogues- Annexe C) possédant une substance médicamenteuse d'origine biologique, il est fréquent pour le Ministère de demander aux promoteurs de soumettre des échantillons afin d'appuyer l'information fournie dans les Suppléments et il peut aussi le faire pour les Préavis de modification. Ces échantillons doivent être représentatifs des changements proposés et doivent provenir de trois à cinq lots fabriqués consécutivement. Les promoteurs sont encouragés à discuter des exigences relatives à la vérification de l'uniformité des lots avant de soumettre leurs Suppléments ou Préavis de modification. Cette information sera confirmée lors de l'évaluation. Les promoteurs sont également priés de consulter la ligne directrice intitulée *Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'Annexe D (produits biologiques)* pour plus d'information.

Évaluation sur place

Pour les produits biologiques (Drogues- Annexe D) et les produits radiopharmaceutiques (Drogues- Annexe C) possédant une substance médicamenteuse d'origine biologique, une évaluation sur place peut être requise afin d'appuyer l'information fournie dans les Suppléments et, plus rarement, dans les Préavis de modification. Les promoteurs sont encouragés à discuter des exigences relatives à l'évaluation sur place avant de soumettre leurs Suppléments ou Préavis de modification. Cette information sera confirmée lors de l'évaluation.

Substance médicamenteuse

Renseignements généraux

Tableau 1 : Changement touchant le nom de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement touchant le nom de la substance médicamenteuse	1	1-2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Confirmation que les renseignements concernant la substance médicamenteuse n'ont pas changés depuis la présentation [p. ex. des renvois à la présentation de drogue approuvée antérieurement devraient être fournis, incluant le nom commercial, le non du fabricant/promoteur, le type de présentation, la date d'approbation et le(s) numéro(s) de contrôle].

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections entreposage et stabilité, formes posologiques, composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures].
2. (S.1.1) Renseignements sur la nomenclature proposée de la substance médicamenteuse [p. ex. INN recommandée, nom officinal et nom(s) chimique(s)] et évidence que le nom proposé de la substance médicamenteuse est reconnu (p. ex. preuve d'acceptation par l'OMS et copie de la liste de l'INN).

Fabrication

Tableau 2 : Changement au site de fabrication d'une substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le remplacement ou l'ajout d'un site de fabrication de la substance médicamenteuse en vrac ou de tout produit intermédiaire de la substance médicamenteuse	Aucune	1-7,9-13,15	Supplément
	1-5	3,7,9-12,18	Péavis de modification
b. L'introduction d'hôtes microbiens dans un système de culture cellulaire mammalienne multiproduits ou vice versa	Aucune	13-14	Supplément
c. Pour les zones de fabrication multi-produits, conversion des zones de production et des zones connexes de campagnes à concurrentes	5-6	16-17	Péavis de modification
d. La conversion d'un site de fabrication d'une substance médicamenteuse d'un site mono-produit à un site multi-produits	5	13,15	Péavis de modification
e. L'ajout de produits dans un site de fabrication multiproduits approuvé	4-5,7	13,16	Déclaration annuelle
f. L'introduction d'un type d'hôte/de milieu différent dans un site multi-produits approuvé	7	8,15	Déclaration annuelle
g. La suppression d'un site de fabrication ou d'un fabricant d'un produit intermédiaire en vrac ou d'une substance médicamenteuse	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle
h. Le remplacement ou l'ajout d'un site/zone d'entreposage de la substance médicamenteuse en vrac ou de tout produit intermédiaire de la substance médicamenteuse	Aucune	1,3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le site de fabrication ou l'établissement proposé est un site approuvé où sont fabriquées des substances médicamenteuses d'origine biologique approuvées par Santé Canada pour le même promoteur (le no de contrôle de la demande précédente devrait être fourni).
2. Aucun changement n'a été apporté aux procédés de fabrication et aux mesures de contrôle validées et un équipement identique ou équivalent est utilisé (voir le Glossaire pour la définition du terme « équipement équivalent ». Le procédé de fabrication est une réplique exacte du procédé et des mesures de contrôles approuvés.
3. Le nouveau site ou établissement est sous la même supervision pour ce qui est de l'AQ et du CQ.
4. Aucun changement n'a été effectué aux procédés de nettoyage et aux procédures de conversion validés et approuvés.
5. Le changement proposé n'implique pas d'exigences de confinement supplémentaires.
6. Le procédé de fabrication est un procédé fermé pour les zones communes.
7. Aucun changement au protocole de nettoyage n'est nécessaire pour supporter l'introduction de nouveaux produits (aucun changement dans les critères d'acceptation; aucun nouveau matériel introduit nécessitant une évaluation de la capacité d'élimination à l'étape du nettoyage).

Données à l'appui

1. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.
2. (S) Nouvelle FMM ou FMM mise à jour (avec une lettre d'autorisation, fournie au Module 1) ou renseignements pertinents sur la substance médicamenteuse.
3. (S.2.1) Nom, adresse et responsabilité du site de production proposé ou de l'établissement participant à la fabrication et aux essais.
4. (S.2.3) Pour ce qui est des substances médicamenteuses obtenues à partir de ou fabriquées avec des réactifs obtenus de sources qui présentent un risque de transmission des agents de l'EST/ESB (comme ceux provenant de ruminants), renseignements et preuve que la matière ne pose pas un risque potentiel d'EST/ESB (p. ex. nom du fabricant, espèce et tissus d'où provient la matière, pays d'origine des animaux sources, son utilisation et son acceptation antérieure). Un certificat de conformité de la DEQM concernant l'EST, est acceptable pour supporter les matières premières, les réactifs auxiliaires ou les réactifs d'origine biologique, si cela est possible.

5. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire de la substance médicamenteuse proposée.
6. (S.2.5) Résumé des études de validation et/ou d'évaluation du procédé, incluant les renseignements attestant la qualification de l'équipement (p. ex. qualification opérationnelle; qualification du rendement). Un rapport complet incluant toutes les données brutes pourrait être exigé durant l'évaluation.
7. (S2.6) Comparabilité de la substance médicamenteuse approuvée et de la substance médicamenteuse proposée sur le plan de la caractérisation physico-chimique, de l'activité biologique et du profil des impuretés. (N.B. Occasionnellement, le promoteur peut effectuer des études non-cliniques ou cliniques (p. ex. : bioéquivalence) afin d'appuyer les données sur la qualité).
8. (S.4) Renseignements sur les essais relatifs aux contrôles en cours de fabrication pour prouver l'absence de contamination, croisée ou non.
9. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse approuvée et proposée.
10. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
11. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement d'inclure le premier lot de fabrication du produit médicamenteux, fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée, dans le programme d'études sur la stabilité.
12. (A.1) Renseignements sur le site de production proposé participant à la fabrication de la substance médicamenteuse, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC) ainsi que la validation du nettoyage et du transport, le cas échéant.
13. (A.1) Description des procédés de conversion pour les équipements non dédiés entrant en contact direct avec le produit, et des procédures de ségrégation, le cas

échéant. En l'absence de révision, attestation signée du fabricant confirmant qu'aucune modification n'a été apportée aux procédés de conversion.

14. (A.1) Résultats des études de surveillance environnementale dans les zones classifiées critiques.
15. (A.1) Procédures de nettoyage (y compris des données dans un rapport de validation sommaire et le protocole de nettoyage pour l'introduction de nouveaux produits, s'il y a lieu) démontrant l'absence de contamination, croisée ou non.
16. (A.1) Données confirmant l'absence de contamination, croisée ou non.
17. (A.1) Description des procédures de confinement empêchant le risque de contamination croisée.
18. Motifs qui justifient le fait de considérer l'équipement proposé comme équivalent, s'il y a lieu.

Tableau 3 : Modification d'un établissement participant à la fabrication d'une substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Pour un ingrédient actif fabriqué dans un système ouvert, tout changement ayant le potentiel d'augmenter le risque environnemental du produit exposé	Aucune	1-2,5	Préavis de modification
b. Le déménagement d'équipement dans une autre salle du même établissement, la qualification d'une nouvelle salle ou un changement dans la classification d'une salle existante	1-3	3-5	Déclaration annuelle
c. La modification d'une aire de fabrication ou modification d'un service/système existant (p. ex. changement aux systèmes EPI ou aux systèmes CVAC, déplacer un mur)	1-2	3-5	Déclaration annuelle
d. Le changement dans l'emplacement où s'effectuent des étapes du procédé de fabrication à l'intérieur du même établissement	1	1,4-5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'a pas d'incidence sur le risque de contamination ou de contamination croisée.
2. La modification n'a pas d'incidence sur le produit.
3. La requalification de l'équipement respecte le protocole de qualification initial, le cas échéant.

Données à l'appui

1. (S.2.4) Renseignements sur les essais relatifs aux contrôles en cours de fabrication.
2. (S.2.5) Résumé des études de validation et/ou d'évaluation du procédé, incluant les renseignements attestant la qualification de l'équipement (p. ex. qualification opérationnelle; qualification du rendement). Un rapport complet incluant toutes les données brutes pourrait être exigé durant l'évaluation.
3. (S.2.5) Renseignements attestant la requalification de l'équipement ou la requalification du changement (p. ex., qualification opérationnelle; qualification du rendement), le cas échéant.
4. (A.1) Renseignements sur le site/l'aire de production modifiée participant à la fabrication, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC).
5. (A.1) Résultats des études de surveillance environnementale dans les zones classifiées critiques.

Tableau 4 : Changement à l'étape de la fermentation de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement critique (p. ex. intégration de la technologie du bioréacteur jetable)	Aucune	1-3,7-8,10,12	Supplément
b. Un changement avec un risque modéré d'avoir un effet indésirable sur la qualité du produit (p. ex., extension de l'âge cellulaire in vitro au-delà des paramètres validés)	2,4	2-3,7,9,11	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
<p>c. Un changement non-critique (p. ex. changement ayant aucun impact sur la qualité du produit ou sur le profil d'impureté de la substance médicamenteuse), tel que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changement dans les procédures de collecte et/ou de mise en commun des cellules n'ayant aucun impact sur le procédé de fabrication, sur le procédé de récupération, les conditions d'entreposage, la sensibilité à détecter les agents fortuits, ou sur l'échelle de production; ou • Duplication d'un nouveau train de fermentation; ou • Ajout de bioréacteurs identiques ou semblables/comparables 	1-6,8-9	2-3,7,9	Déclaration annuelle

Tableau 5 : Changement à l'étape de la purification de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement critique (p. ex. changement ayant un impact indésirable sur la clairance virale du procédé ou sur le profil d'impureté de la substance médicamenteuse)	Aucune	1-2,5,7-8,10,12-13	Supplément
b. Un changement avec un risque modéré d'avoir un effet indésirable sur la qualité du produit (p. ex. changement dans la méthode de séparation chimique, comme de la CLHP d'échange d'ions à la CLHP en phase inverse)	2,4	1-2,7-8,11-12	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
c. Un changement non-critique (p. ex. changement ayant aucun impact sur la clairance virale du procédé ou sur le profil d'impureté de la substance médicamenteuse)	1-5	1-2, 7,9	Déclaration annuelle

Tableau 6 : Changement apporté à l'échelle de production

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. À l'étape de la fermentation	10-11	3, 7-8, 10, 12,14	Préavis de modification
b. À l'étape de la purification	1,3,5,7	7-8, 10,12	Préavis de modification

Tableau 7 : Introduction d'étapes de retraitement

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Introduction d'étapes de retraitement	12	5, 9, 11-12	Déclaration annuelle

Tableau 8 : Changement dans les paramètres d'une étape de maintien ou ajout d'une nouvelle étape de maintien

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement dans les paramètres d'une étape de maintien ou ajout d'une nouvelle étape de maintien	Aucune	5-6	Préavis de modification

Conditions

1. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation d'une substance médicamenteuse.
2. Le changement n'a pas d'incidence sur les données relatives à la clairance virale ou sur la nature chimique d'un agent inactivant dans le cas d'un vaccin.
3. Aucun changement aux spécifications de la substance médicamenteuse à l'extérieur des intervalles approuvés.
4. Aucun changement au profil d'impureté de la substance médicamenteuse à l'extérieur des limites approuvées.
5. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenus au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
6. Le changement ne touche pas le procédé de purification.
7. Le changement apporté à l'échelle de production est linéaire.
8. Le nouveau train de fermentation est identique au(x) train(s) de fermentation approuvé(s).
9. Aucun changement à l'âge cellulaire in vitro approuvé.
10. Aucun changement dans la proportion des matières premières (c.-à-d. l'augmentation de l'échelle de production est linéaire).
11. Le changement apporté à l'échelle sous-tend l'utilisation du même bioréacteur (c.-à-d. que cela n'implique pas l'utilisation d'un réacteur de différente taille ni de changement à la chaîne d'expansion).
12. L'étape de retraitement proposé est une étape de refiltration et n'implique qu'une seule refiltration.

Données à l'appui

1. (S.2.2) Organigramme (dont les procédés et les contrôles en cours de fabrication du ou des procédés de fabrication proposés et brève description du ou des procédés de fabrication proposés).
2. (S.2.3) Renseignements sur la qualité et le contrôle des matières (p. ex. matières premières, produits de départ, solvants, réactifs et catalyseurs) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse proposée.
3. (S.2.3) Si le changement entraîne une hausse du nombre de duplications de la population, renseignements sur la caractérisation et les essais portant sur la banque de cellules de post-production dans le cas des produits recombinants, ou sur la substance médicamenteuse dans le cas des produits non recombinants.
4. (S.2.3) Pour ce qui est des substances médicamenteuses obtenues à partir de ou fabriquées avec des réactifs obtenus de sources qui présentent un risque de

transmission des agents de l'EST/ESB (comme ceux provenant de ruminants), renseignements et preuve que la matière ne pose pas un risque potentiel d'EST/ESB (p. ex. nom du fabricant, espèce et tissus d'où provient la matière, pays d'origine des animaux sources, son utilisation et son acceptation antérieure). Un certificat de conformité de la DEQM concernant l'EST, est acceptable pour supporter les matières premières, les réactifs auxiliaires ou les réactifs d'origine biologique, si cela est possible.

5. (S.2.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation (p. ex. dans le cas du traitement aseptique et de la stérilisation, d'une nouvelle étape de retraitement, d'une nouvelle étape de maintien ou une révision d'une étape de maintien).
6. (S.2.5) Démonstration que la nouvelle étape de maintien ou la révision d'une étape de maintien n'a aucun impact négatif sur la qualité de la substance médicamenteuse (des données pour un (1) lot à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse devraient être fournies).
7. (S.2.6) Comparabilité du produit approuvé et proposé sur le plan de la caractérisation physico-chimique, de l'activité biologique et du profil des impuretés.
8. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse approuvée et proposée.
9. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour un (1) lot à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse approuvée et proposée.
10. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
11. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour un (1) lot à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au

temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.

12. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement d'inclure le premier lot de fabrication du produit médicamenteux, fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée, dans le programme d'études sur la stabilité.
13. (A.1) Renseignements sur le site de production proposé participant à la fabrication de la substance médicamenteuse, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC) ainsi que la validation du nettoyage et du transport, le cas échéant.
14. Raison expliquant pourquoi les bioréacteurs sont considérés semblables/comparables, s'il y a lieu.

Tableau 9 : Changement concernant les matières/ réactifs auxiliaires d'origine biologique (p. ex. sérum de veau fœtal, insuline et albumine de sérum humain)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement concernant le fournisseur	Aucune	2, 6, 8-9	Préavis de modification
	1	2, 6	Déclaration annuelle
b. Changement concernant la source (c.-à-d., pays d'origine différente, espèces animales différentes)	Aucune	2, 7-9	Préavis de modification
	1	2, 7	Déclaration annuelle

Tableau 10 : Changement aux spécifications des matériaux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Matières premières, produits de départ	3, 4, 6-8	1, 3-5	Déclaration annuelle
b. Solvants, réactifs et catalyseurs	2-4	1, 3-5	Déclaration annuelle

Tableau 11 : Changement de site pour l'évaluation des matières premières

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site pour l'évaluation des matières premières	5	10	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement concerne un matériau/réactif auxiliaire officinal d'origine biologique (à l'exclusion des matériaux dérivés du plasma humain).
2. La qualité des matériaux (Grade) est la même ou est supérieure.
3. Aucun changement aux spécifications de la substance médicamenteuse à l'extérieur des intervalles approuvés.
4. Aucun changement au profil d'impureté de la substance médicamenteuse à l'extérieur des limites approuvées.
5. Aucun changement aux spécifications de la matière première à l'extérieur des intervalles approuvés.
6. Le changement n'a pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance médicamenteuse et/ou du produit médicamenteux et aucun changement n'est apporté aux banques de cellules.
7. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des problèmes liés à la stabilité.
8. Le test ne concerne pas un attribut critique (par exemple, la teneur, l'impureté, les caractéristiques physiques critiques ou la pureté microbienne).

Données à l'appui

1. (S.2.3) Renseignements sur la qualité et le contrôle des matériaux (p. ex. matières premières, produits de départ, solvants, réactifs et catalyseurs) utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse proposée.
2. (S.2.3) Pour ce qui est des substances médicamenteuses obtenues à partir de ou fabriquées avec des réactifs obtenus de sources qui présentent un risque de transmission des agents de l'EST/ESB (comme ceux provenant de ruminants), renseignements et preuve que la matière ne pose pas un risque potentiel d'EST/ESB (p. ex. nom du fabricant, espèce et tissus d'où provient la matière, pays d'origine des animaux sources, son utilisation et son acceptation antérieure). Un certificat de conformité de la DEQM concernant l'EST, est acceptable pour supporter les matières premières, les réactifs auxiliaires ou les réactifs d'origine biologique, si cela est possible.
3. (S.4.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications de la substance médicamenteuse proposée, si un changement a été apporté.
4. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
5. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
6. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour un (1) lot à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse approuvée et proposée
7. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse approuvée et proposée
8. (A.1) Renseignements sur le site de production proposé participant à la fabrication de la substance médicamenteuse, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC) ainsi que la validation du nettoyage et du transport, le cas échéant.
9. Renseignements démontrant la comparabilité des matières/réactifs auxiliaires provenant des deux sources.
10. Évidence que la nouvelle compagnie ou le nouvel établissement est conforme aux BPF.

Tableau 12 : Changements aux banques de cellules

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Constitution d'une nouvelle banque de cellules primaire (BCP) à partir du même vecteur d'expression, avec la même lignée cellulaire ou une lignée cellulaire étroitement apparentée; ou Constitution d'une nouvelle BCP à partir d'un autre vecteur d'expression, avec la même séquence codante et la même lignée cellulaire; ou Adaptation d'une BCP dans un nouveau milieu de fermentation	Aucune	1-2,5,8-11	Supplément
b. Constitution d'une nouvelle BCP pour un produit recombinant ou un vaccin antiviral	1	1-2,5,8-10	Préavis de modification
c. Constitution d'une nouvelle banque de cellules de travail (BCT) pour un vaccin antibactérien ou antiviral	Aucune	1-2	Préavis de modification
	2-4	1-2	Déclaration annuelle
d. Constitution d'une nouvelle banque de cellules de travail (BCT) pour un produit recombinant (excluant les vaccins)	2-4	1-2,7	Déclaration annuelle
e. Prolongation de la durée de conservation d'une BCP ou BCT	5	1-2	Déclaration annuelle

Tableau 13 : Changements aux banques de semences

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Nouvelle banque de semences primaire (BSP); ou Banque de semences de travail (BST) prolongée au-delà d'un nombre de repiquages approuvé	Aucune	5-6,8-10,12	Supplément
b. Constitution d'une nouvelle BST	2-3	5-6,8-10	Préavis de modification
	2-4	5-6	Déclaration annuelle

Tableau 14 : Changement de site de fabrication des banques de cellules et des banques de semences

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site de fabrication des banques de cellules et des banques de semences	Aucune	1-2,13	Préavis de modification

Tableau 15 : Changement de site de mise à l'épreuve des banques de cellules et des banques de semences

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site de mise à l'épreuve des banques de cellules et des banques de semences	6	13	Déclaration annuelle

Tableau 16 : Changement au protocole de qualification des banques de cellules ou des banques de semences

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au protocole de qualification des banques de cellules ou des banques de semences	Aucune	3-4,7	Préavis de modification
	7	4	Déclaration annuelle

Conditions

1. La nouvelle BCP est constituée à partir d'une banque de cellules primaire ou de travail pré-approuvée.
2. La nouvelle banque de cellules/semences est constituée à partir d'une BCP/BSP pré-approuvée.
3. La nouvelle banque de cellules/semences est conforme au nombre de repiquages pré-approuvé.
4. La nouvelle banque de cellules/semences est mise en service selon un protocole pré-approuvé.
5. Les essais supportant la prolongation de la durée de conservation sont effectués en accord avec le protocole pré-approuvé.
6. Aucun changement n'a été effectué aux essais ou aux critères d'acceptation utilisés pour la relâche des banques de cellules ou banques de semences.
7. Le protocole est considéré plus rigoureux (c.-à-d. ajout de tests ou resserrement de critères d'acceptation).

Données à l'appui

1. (S2.3) Qualification de la banque de cellules selon la ligne directrice Q5A et Q5D de l'ICH.
2. (S.2.3) Renseignements sur la caractérisation et les essais portant sur la banque de cellules de post-production dans le cas des produits recombinants, ou sur le produit dans le cas des produits non recombinants.
3. (S.2.3) Justification pour les changements apportés au protocole de qualification des banques de cellules ou banques de semences.

4. (S.2.3) Protocole de qualification des banques de cellules ou de semences mis à jour.
5. (S.3.1) Comparabilité du produit approuvé et du produit proposé sur le plan de la caractérisation physico-chimique, de l'activité biologique et du profil d'impureté. (N.B. Occasionnellement, le promoteur peut effectuer des études non-cliniques ou cliniques (p. ex. : bioéquivalence) afin d'appuyer les données sur la qualité).
6. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour le nouveau lot de semences.
7. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins un (1) lot à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse dérivée de la nouvelle banque de cellules/semences.
8. (S.4.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse dérivée de la nouvelle banque de cellules/semences.
9. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
10. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement d'inclure le premier lot de fabrication du produit médicamenteux, fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse proposée, dans le programme d'études sur la stabilité.
11. Données non cliniques et cliniques à l'appui ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo.
12. Données cliniques à l'appui.
13. Évidence que la nouvelle compagnie ou le nouvel établissement est conforme aux BPF.

Tableau 17 : Changement à l'équipement ou au matériel entrant directement en contact avec le produit qui est employé dans le procédé de fabrication d'une substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'équipement ayant des principes opérationnels/ propriétés différents de ceux approuvés à l'origine	1-3	1-3	Déclaration annuelle
b. Introduction de nouvel équipement entrant en contact direct avec le produit employé dans une étape critique (p. ex. changement de modèle de centrifugeuse et de bain-marie pour l'inactivation virale)	1-3	1-3	Déclaration annuelle
c. Le remplacement d'un équipement par un équipement équivalent	Aucune	3-4	Déclaration annuelle
d. Le remplacement de la membrane (filtre) utilisée durant l'étape d'UF/DF	4	1,3	Déclaration annuelle
e. Le changement d'équipement entrant en contact direct avec le produit de dédié à non dédié	5-6	1,5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'a pas d'incidence sur l'équipement utilisé dans le procédé de fermentation.
2. Le procédé de fabrication n'est pas affecté par le changement dans l'équipement entrant directement en contact avec le produit.
3. Le changement n'a pas d'incidence sur le produit.
4. Le changement est considéré comme étant équivalent (ex. changement de fournisseur pour le même filtre).
5. Le site est approuvé par Santé Canada pour la fabrication de plusieurs substances médicamenteuses.

6. Le changement n'a pas d'incidence sur le risque de contamination croisée et est supporté par des procédures de nettoyage validées.

Données à l'appui

1. (S.2.4) Renseignements sur les essais relatifs aux contrôles en cours de fabrication.
2. (S.2.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé, dont la qualification de l'équipement, le cas échéant.
3. (S.2.5) Renseignements attestant la requalification de l'équipement ou du matériel (p. ex. qualification opérationnelle; qualification du rendement).
4. (S.2.5) Démonstration que la performance de l'équipement proposé est équivalente à celle de l'équipement approuvé (c.-à-d. données pour un lot).
5. (A.1) Description des procédés de conversion pour les équipements non dédiés entrant en contact direct avec le produit.

Tableau 18 : Changement aux contrôles (essais en cours de fabrication et/ou critères d'acceptation) appliqués pendant le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse ou relativement aux produits intermédiaires

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'un essai en cours de fabrication	4-6	3	Déclaration annuelle
b. Le remplacement ou l'ajout d'un essai en cours de fabrication	1-4,7	1, 2, 4	Déclaration annuelle
c. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3, 4	Préavis de modification
d. Le resserrement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3, 4	Préavis de modification
	2	1	Déclaration annuelle

Tableau 19 : Changement de site pour l'évaluation des contrôles en cours de fabrication

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site pour l'évaluation des contrôles en cours de fabrication	8	5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Les nouvelles méthodes d'analyse, le cas échéant, ne concernent pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation d'une substance médicamenteuse.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants.
6. L'essai supprimé ne concerne pas une étape d'élimination et/ou d'inactivation virale.
7. La méthode d'essai modifiée ou remplacée maintient ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
8. Aucun changement de Niveau II n'a été apporté aux essais en cours de fabrication et/ou aux critères d'acceptation.

Données à l'appui

1. (S.2.4) Description des contrôles en cours de fabrication ou des critères d'acceptation proposés.
2. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (S.4.4) Données démontrant que le changement en dehors de la plage des critères d'acceptation approuvés n'a pas d'incidence négative sur la qualité du lot. Résultats exigés pour au moins un (1) lot à l'échelle commerciale.
4. Justification pour le changement avec données à l'appui.

- Évidence que la nouvelle compagnie ou le nouvel établissement est conforme aux BPF.

Tableau 20 : Changement à l'espace de conception approuvé

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'établissement d'un nouvel espace de conception	Aucune	1	Supplément
b. L'élargissement de l'espace de conception approuvé	Aucune	1	Supplément
c. La réduction de l'espace de conception approuvé (tout changement qui réduit ou limite l'éventail des paramètres utilisés pour définir l'espace de conception)	1	1	Déclaration annuelle

Conditions

- La réduction de l'espace de conception n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication.

Données à l'appui

- (S.2.6) Données sur le développement de produits pharmaceutiques pour soutenir l'établissement d'un nouvel espace de conception ou les changements qui y seront apportés (y compris les changements à la libération en fonction de paramètres pour des produits stériles).

Caractérisation

Il n'y a aucun exemple de changements relatifs à la qualité pour cette section qui n'ont pas été couverts dans d'autres sections.

Contrôle de la substance médicamenteuse

Tableau 21 : Changements ayant une incidence sur les épreuves de contrôle de la qualité (CQ) de la substance médicamenteuse (libération et stabilité)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai non officinal (à l'interne) vers une nouvelle entreprise ou dans un autre établissement de la même compagnie ou dans un autre laboratoire au sein du même établissement.	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1	1-2	Déclaration annuelle
b. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai officinal vers une nouvelle entreprise non inscrite sur la licence d'établissement du fabricant/promoteur	2	1-2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le transfert implique seulement une relocalisation de l'équipement et du personnel du laboratoire vers un nouveau laboratoire ou un nouveau bâtiment.
2. L'épreuve de contrôle de la qualité transférée n'est pas un bio-essai ou un essai d'activité.

Données à l'appui

1. (S.4.3) Renseignements attestant la qualification du transfert de technologie pour un essai non officinal ou la vérification d'un essai officinal.
2. Évidence que le nouveau site/bâtiment est conforme aux BPF.

Tableau 22 : Changement à la norme ou la monographie (c.-à-d. aux spécifications) déclarée pour la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une norme maison	Aucune	1-5	Préavis de modification
b. Changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B; ou Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une autre norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B	1-4	1-3	Déclaration annuelle

Tableau 23 : Changement aux spécifications de la substance médicamenteuse pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications de la substance médicamenteuse pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	1-2	1-3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est effectué que pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Aucun changement aux spécifications de la substance médicamenteuse à l'extérieur des intervalles approuvés.
3. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.

4. Aucune suppression ni aucun changement à l'une des méthodes d'analyse, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit (p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures).
2. (S.4.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications de la substance médicamenteuse proposée.
3. (S.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie de l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
4. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
5. (S.4.5) Justification des spécifications avec données à l'appui.

Tableau 24 : Changements dans la stratégie de contrôle de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le passage du contrôle des produits finis vers des essais en amont du procédé pour certains test (s) (par exemple, libération en temps réel, technologie analytique des procédés)	Aucune	1-5	Supplément
b. L'ajout d'un attribut critique de qualité dans la stratégie de contrôle	Aucune	1-5	Préavis de modification
c. La suppression d'un attribut critique de qualité dans la stratégie de contrôle	Aucune	1,5	Préavis de modification

Conditions

Aucune

Données à l'appui

1. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire de la substance médicamenteuse proposée.
2. (S.4.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications de la substance médicamenteuse proposée, si un changement a été apporté.
3. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (S.4.3) Validation de la méthode pour toute nouvelle méthode d'analyse.
5. Justification avec données à l'appui pour chacun des changements proposés à la stratégie de contrôle.

Tableau 25 : Changement aux spécifications relatives à la libération de la substance médicamenteuse ou à la durée de conservation

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'un essai	Aucune	1, 6	Préavis de modification
	11	1, 6	Déclaration annuelle
b. L'ajout d'un essai	1-2	1-3,6	Déclaration annuelle
c. Le remplacement d'une méthode d'analyse	10	1-3,5-6	Déclaration Annuelle
d. Des changements mineurs apportés à une méthode d'analyse approuvée	3-7	1,5-6	Déclaration annuelle
e. Le changement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée à une méthode d'analyse	3,7	1-3	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
de l'Annexe B; ou Le changement d'une méthode d'analyse officinale à une méthode d'analyse officinale harmonisée			
f. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1,6	Préavis de modification
g. Le resserrement d'un critère d'acceptation	8-9	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans les limites/critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés des essais approuvés.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendu nécessaire pour contrôler de nouvelles impuretés.
3. Aucun changement dans les critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
4. La méthode d'analyse est la même et est basée sur la même technique et principe analytique (p. ex. un changement à la longueur de la colonne ou à la température, mais non un type de colonne différent ou une méthode différente) et aucune nouvelle impureté n'est décelée.
5. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la méthode d'analyse proposée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
6. La méthode d'essai modifiée maintien ou améliore le rendement des paramètres de la méthode.
7. Le changement ne concerne pas un essai utilisé pour déterminer l'activité.
8. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
9. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la Classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH.
10. Le changement implique le passage d'une méthode officinale à une autre méthode officinale.
11. L'essai supprimé est le test de toxicité anormale/test de sécurité générale.

Données à l'appui

1. (S.4.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications de la substance médicamenteuse proposée.
2. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (S.4.3) Quand une procédure d'analyse maison est utilisée et qu'une norme de l'Annexe B est déclarée, résultats d'une étude d'équivalence entre la méthode maison et la méthode de la pharmacopée.
5. (S.4.3) Résultats comparatifs montrant que la méthode d'analyse approuvée et la méthode proposée sont équivalentes.
6. (S.4.5) Justification des spécifications de la substance médicamenteuse proposée (p. ex. essais, critères d'acceptation ou méthodes d'analyse).

Normes ou matériels de référence utilisés lors de la libération de la substance médicamenteuse

Tableau 26 : Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison	Aucune	1, 2	Préavis de modification

Tableau 27 : Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée	1	1, 2	Déclaration annuelle

Tableau 28 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé (sauf pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé (sauf pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin).	1	2	Déclaration annuelle

Tableau 29 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. une norme de référence utilisée dans un test qualitatif;	1	2	Déclaration annuelle
b. une norme de référence utilisée dans un test physicochimique;	1-3	2	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
c. une norme de référence utilisée dans un essai semi-quantitatif ou biologique quantitatif.	1-3	2	Déclaration annuelle

Tableau 30 : Changement apporté au protocole de qualification du matériel de référence (sauf pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement apporté au protocole de qualification du matériel de référence (sauf pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin).	Aucune	3, 4	Préavis de modification
	4	4	Déclaration annuelle

Tableau 31 : Changement apporté au protocole de qualification du matériel de référence pour un vaccin bactérien ou viral, une toxine bactérienne ou un produit sanguin

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. une norme de référence utilisée dans un test qualitatif;	Aucune	3, 4	Déclaration annuelle
b. une norme de référence utilisée dans un test physicochimique;	4	3, 4	Déclaration annuelle
c. une norme de référence utilisée dans un essai semi-quantitatif ou dans un essai biologique quantitatif.	2-4	3, 4	Déclaration annuelle

Tableau 32 : Extension de la durée de conservation du matériel de référence ou période de contre-essai

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Extension de la durée de conservation du matériel de référence ou période de contre-essai.	5	5	Déclaration annuelle

Conditions

1. La qualification du matériel de référence est effectuée conformément au protocole approuvé de Santé Canada (c.-à-d. qu'il n'y a aucun écart par rapport au protocole approuvé).
2. La norme de référence n'est pas utilisée pour calculer l'activité de la substance médicamenteuse ou les produits intermédiaires.
3. La norme de référence n'est pas utilisée pour calculer la courbe d'étalonnage dans les essais pour les critères de qualité essentiels ou le paramètre des procédés cruciaux.
4. Le protocole est considéré plus rigoureux (c.-à-d. ajout de tests ou resserrement de critères d'acceptation). Si l'élimination d'essais est proposé, ceux-ci ne doivent pas avoir été mis en place afin de contrôler la qualité du matériel de référence (p. ex. : ont été mis en place pour la recherche ou pendant la validation).
5. L'extension de la durée de conservation ou de la période de contre-essai est établie en conformité avec le protocole approuvé de Santé Canada.

Données à l'appui

1. (1.3) Copie de la monographie de produit révisée reflétant le changement de matériel de référence.
2. (S.5) Renseignements attestant la qualification des normes ou matériels de référence proposés (p. ex. source, caractérisation et certificat d'analyse).
3. (S.5) Justification pour les changements apportés au protocole de qualification du matériel de référence.
4. (S.5) Protocole de qualification du matériel de référence mis à jour.
5. (S.5) Sommaire des études de stabilité et des résultats afin de supporter l'extension de la durée de conservation d'un matériel de référence.

Contenant et dispositif de fermeture

Tableau 33 : Changement au contenant/dispositif de fermeture primaire pour l'entreposage et le transport de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au contenant/dispositif de fermeture primaire pour l'entreposage et le transport de la substance médicamenteuse	Aucune	1-2,4	Préavis de modification
	1-2	1,3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le contenant ou le dispositif de fermeture proposé est au moins équivalent au contenant/dispositif de fermeture approuvé quant à ses propriétés pertinentes (incluant les résultats des études de transports ou des études de compatibilité, le cas échéant).
2. Le changement ne concerne pas une substance médicamenteuse stérile.

Données à l'appui

1. (S.6) Renseignements sur le contenant/dispositif de fermeture proposé (p. ex. description et spécifications).
2. (S.6) Démonstration de la compatibilité avec la substance médicamenteuse.
3. (S.6) Résultats démontrant que le contenant/dispositif de fermeture proposé est au moins équivalent au contenant/dispositif de fermeture approuvé quant à ses propriétés pertinentes (p. ex. résultats des études de transportation, des études d'interaction, des essais de dissolution extractive/migration de particules).
4. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale de la substance médicamenteuse proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont

notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. Des résultats sur un (1) lot peuvent être acceptable si justifié.

Tableau 34 : Changement de fournisseur d'un composant de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le remplacement ou l'ajout d'un fournisseur	Aucune	1-3	Préavis de modification
	1-2	Aucune	Déclaration annuelle
b. La suppression d'un fournisseur	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture, aux matériaux de construction ni au procédé de stérilisation pour un composant du contenant/dispositif de fermeture stérile.
2. Aucun changement aux spécifications d'une composante du contenant/dispositif de fermeture à l'extérieur des intervalles approuvés.

Données à l'appui

1. (S.2) Données démontrant l'acceptabilité du contenant/dispositif de fermeture (p. ex. essais de dissolution extractive/migration de particules).
2. (S.6) Renseignements sur le contenant ou le dispositif de fermeture proposé (p. ex. description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire et spécifications).
3. (S.7.3) Données de stabilité provenant
 - o d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée de la substance médicamenteuse dans des conditions de temps et de température appropriées) et

- de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour un (1) lot de la substance médicamenteuse entreposée dans l'emballage proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel de stabilité.

Stabilité

Tableau 35 : Changement à la durée de conservation de la substance médicamenteuse ou d'un intermédiaire entreposé de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Sa prolongation	Aucune	1-4,6	Préavis de modification
	1-5	1-2,5	Déclaration annuelle
b. Sa réduction	Aucune	1-5	Préavis de modification
	6	2-4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Il n'y a eu aucun changement au contenant/dispositif de fermeture en contact direct avec la substance médicamenteuse présentant un potentiel d'incidence sur cette dernière, ni aux conditions d'entreposage recommandées de la substance médicamenteuse.
2. La durée de conservation approuvée est d'au moins 24 mois.
3. Des données complètes sur la stabilité à long terme portant sur la durée de conservation proposée sont disponibles et sont basées sur les données de stabilité d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale.

4. Les données sur la stabilité ont été obtenues en conformité avec le protocole de stabilité approuvé.
5. Aucun changement important n'a été observé (tel que défini dans la directive Q1A de l'ICH) dans les données sur la stabilité.
6. La réduction de la durée de conservation n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité (c.-à-d. les problèmes survenant au cours de la fabrication ou les préoccupations liées à la stabilité doivent être soumis à des fins d'évaluation).

Données à l'appui

1. (S.7.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex. études effectuées, protocoles employés et résultats obtenus).
2. (S.7.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
3. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
4. (S.7.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité.
5. (S.7.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale]. Pour les produits intermédiaires, données démontrant que l'extension de la durée de conservation n'a aucun impact négatif sur la fabrication de la substance médicamenteuse.
6. (S.7.3) Résultats partiels des études sur la stabilité et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. Les extrapolations de la durée de conservation devraient être effectuées en accord avec la ligne directrice de l'ICH Q1E. Pour les intermédiaires, résultats démontrant que la prolongation de la durée de conservation n'a aucun impact négatif sur la qualité de la substance médicamenteuse [ex : résultats d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale].

Tableau 36 : Changement au protocole de stabilité post-approbation de la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement majeur au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité tel que la suppression d'un essai, le remplacement d'une méthode d'analyse, un changement des températures d'entreposage	Aucune	3, 6	Préavis de modification
	1	1, 2, 4, 5	Déclaration annuelle
b. L'ajout de point(s) dans le temps au protocole de stabilité post-approbation	Aucune	4, 5	Déclaration annuelle
c. L'ajout de test(s) au protocole de stabilité post-approbation	2	4, 5	Déclaration annuelle
d. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation au-delà de la durée de conservation approuvée	Aucune	4, 5	Déclaration annuelle
e. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation à l'intérieur de la durée de conservation approuvée	3	4, 5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Pour le remplacement d'une méthode d'analyse, la méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendue nécessaire par des préoccupations liées à la stabilité ou à l'identification de nouvelles impuretés.
3. La suppression des points est réalisée en accord avec le principe établi dans l'ICH Q5C.

Données à l'appui

1. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
2. (S.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (S.7.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
4. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (S.7.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation et à l'engagement à l'égard de la stabilité.
6. (S.7.3) S'il y a lieu, résultats des études sur la stabilité pour appuyer le changement au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité (p. ex. les données démontrent une plus grande fiabilité de la nouvelle méthode d'analyse).

Tableau 37 : Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour la substance médicamenteuse

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'ajout ou la modification de conditions d'entreposage pour la substance médicamenteuse (p. ex. l'assouplissement ou le resserrement d'un critère lié à la température)	Aucune	1-5	Préavis de modification
	1-2	1-4	Déclaration annuelle
b. L'ajout d'un avertissement	Aucune	1-2,4-5	Préavis de modification
	1	1-2,4-5	Déclaration annuelle
c. La suppression d'un avertissement	Aucune	1-2,4,6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se rapporte au resserrement d'un critère lié à la température à l'intérieur des intervalles approuvés.

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (S.7.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées.
3. (S.7.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
4. (S.7.2) Justification du changement aux conditions d'entreposage présentes sur les étiquettes.
5. (S.7.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues sur un (1) lot à l'échelle commerciale].
6. (S.7.3) Résultats des études sur la stabilité [c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale].

Produit médicamenteux

Description et composition du produit médicamenteux

Tableau 38 : Changement à la description ou à la composition du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'ajout d'une forme posologique ou un changement à la formulation (p. ex. d'une poudre lyophilisée à un liquide; changement à la quantité d'un excipient; nouveau diluant dans le cas d'un produit lyophilisé)	Aucune	1-11	Supplément
b. Le changement dans le volume de remplissage (même concentration; volume différent)	Aucune	2-4,6,8-11	Supplément
	1	2-4,6,8-11	Préavis de modification
c. Le changement à la concentration de l'ingrédient actif (p. ex. 20 unités/mL c. 10 unités/mL)	Aucune	2-4,6,8,10,12	Supplément
d. L'ajout d'une nouvelle présentation (p. ex. ajout de seringues à des fioles)	Aucune	2-3,6,8-10,12	Supplément

Conditions

1. Le changement ne nécessite pas l'émission d'un nouveau numéro d'identification de médicament (DIN) (c.-à-d., même concentration, volume différent pour les flacons).

Données à l'appui

1. (1.2.6) Lettres d'autorisation [c.-à-d. fiches maîtresses], si de nouveaux excipients sont inclus.
2. (1.3) Monographie de produit [p. ex. page-titre, entreposage et stabilité (Partie I), formes pharmaceutiques, composition et conditionnement (Partie I) et renseignements pharmaceutiques (Partie II)] et étiquettes intérieure et extérieure.
3. (S) Confirmation que les renseignements sur la substance médicamenteuse n'ont pas changés par suite de la présentation [p. ex. des renvois à la présentation de drogue approuvée antérieurement devraient être fournis, indiquant la date d'approbation et le(s) numéro(s) de contrôle] ou renseignements révisés sur la substance médicamenteuse si un quelconque de ces éléments a changé.
4. (P.1) Description et composition de la forme posologique.
5. (P.2) Discussion sur les composants du produit médicamenteux au besoin [p. ex. choix des excipients, compatibilité de la substance médicamenteuse et des excipients, migration de substance(s) indésirable(s) et compatibilité de la substance médicamenteuse avec le nouveau dispositif de fermeture du contenant, le cas échéant].
6. (P.3) Caractéristiques des lots, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours de fabrication, contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires, études de validation et/ou d'évaluation du procédé.
7. (P.4) Contrôle des excipients, si de nouveaux excipients sont proposés (p. ex. spécifications, confirmation qu'aucun des excipients n'est interdit par le Règlement sur les aliments et drogues du Canada).
8. (P.5) Spécification(s), méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), validation des méthodes d'analyse (si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées), analyses de lots pour trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale proposée. Pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou volume de remplissage), trois (3) lots à l'échelle commerciale pour chaque extrême devraient être présentés. Cependant, d'autres stratégies peuvent être acceptable si scientifiquement justifiées (voir ICH Q1D).
9. (P.7) Renseignements sur le contenant/dispositif de fermeture, si un quelconque élément a été modifié (description, matériaux de construction et résumé des spécifications).
10. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale du produit

médicamenteux proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité (consulter Santé Canada pour les changements b et c). L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).

11. Données cliniques à l'appui ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo basée sur des évidences scientifiques.
12. Données cliniques à l'appui (habituellement des données de PK/PD comparatives) ou demande d'exemption à l'égard des études in vivo basée sur des évidences scientifiques.

Description et composition du produit médicamenteux : Changement à un adjuvant

Un changement dans le type/la structure d'un adjuvant chimique ou dans le type d'un adjuvant biologique peut entraîner la soumission d'une PDN. Les promoteurs sont invités à contacter Santé Canada s'ils souhaitent obtenir des directives supplémentaires.

Tableau 39 : Changement touchant un adjuvant chimique/synthétique

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement de fournisseur d'un adjuvant chimique/synthétique	Aucune	4-6,10	Préavis de modification
	1-2	5	Déclaration annuelle
b. Changement dans la fabrication d'un adjuvant chimique/synthétique	Aucune	4-6,10	Préavis de modification
	1-2	5	Déclaration annuelle
c. Changement dans les spécifications de libération d'un adjuvant chimique/synthétique	Aucune	6-7,10	Préavis de modification

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
(y compris les tests et/ou les méthodes d'analyse)	1,3	7-9	Déclaration annuelle

Tableau 40 : Changement touchant un adjuvant biologique

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement de fournisseur d'un adjuvant biologique	Aucune	1-7,10-11	Supplément
b. Changement dans la fabrication d'un adjuvant biologique	Aucune	1-7,10	Supplément
	4	1-5,7	Préavis de modification
c. Changement dans les spécifications de libération d'un adjuvant biologique (y compris les tests et/ou les méthodes d'analyse)	Aucune	6-10	Préavis de modification
	1,3	7-9	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans les spécifications de libération de l'adjuvant à l'extérieur des intervalles approuvés.
2. L'adjuvant est un sel d'aluminium.
3. Le changement aux spécifications consiste en l'ajout d'un nouvel essai ou d'un changement mineur à une méthode d'analyse.
4. Aucun changement au niveau du fournisseur de l'adjuvant.

Données à l'appui

1. (S.2.3) Renseignements évaluant le risque de contamination potentielle par des agents fortuits (p. ex. incidence sur les études de clairance virale, risque lié à l'EST/ESB).
2. (S.2.3) Renseignements sur la qualité et le contrôle des matières (p. ex. matières premières et produits de départ) utilisées dans la fabrication de l'adjuvant proposé.
3. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire de l'adjuvant proposé.
4. (S.2.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé (p. ex. pour la fabrication de l'adjuvant).
5. (S.3.1) Description des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation de l'adjuvant, selon le cas.
6. (S.7.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés [habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées] et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale de l'adjuvant proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
7. (P.5.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées pour l'adjuvant.
8. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
9. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
10. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de l'adjuvant approuvé et proposé, s'il y a lieu.
11. Données cliniques et non cliniques à l'appui, s'il y a lieu.

Description et composition du produit médicamenteux

Tableau 41 : Changement à un diluant

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le remplacement de la source d'un diluant ou l'ajout à une telle source	Aucune	1-8	Préavis de modification
	1-3	1-4	Déclaration annuelle
b. Un changement d'établissement utilisé pour fabriquer un diluant (même entreprise)	1-2	3-4,6-8	Déclaration annuelle
c. L'ajout d'une ligne de remplissage pour le diluant	1-2,4	1-4,6	Déclaration annuelle
d. L'ajout d'un diluant dans une ligne de remplissage approuvée par Santé Canada	1-2	1-4,6	Déclaration annuelle
e. La suppression d'un diluant	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le diluant est de l'eau pour injection ou une solution saline (c.-à-d. ne contient pas d'ingrédients ayant une activité fonctionnelle tel qu'un agent de conservation).
2. Aucun changement dans les spécifications du produit médicamenteux après reconstitution à l'extérieur de l'intervalle approuvé.
3. Le diluant proposé est disponible sur le marché canadien.
4. L'ajout du diluant se fait dans un établissement de remplissage approuvé par Santé Canada.

Données à l'appui

1. (P.3.3) Organigramme (dont les procédés et les contrôles en cours de fabrication) du ou des procédés de fabrication proposés et brève description du ou des procédés de fabrication proposés.
2. (P.5.1) Copie mise à jour des spécifications du diluent approuvées par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant).
3. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale du diluant approuvé et proposé.
4. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférentiellement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale du diluant proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro).
5. (P.8.3) Données à jour sur la stabilité du produit reconstitué avec le nouveau diluant.
6. (A.1) Procédures de nettoyage (y compris des données dans un rapport de validation sommaire) démontrant l'absence de contamination (croisée ou non).
7. (A.1) Renseignements sur l'établissement de production proposée participant à la fabrication du diluant, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC).
8. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.

Développement pharmaceutique

Tableau 42 : Changement à l'espace de conception approuvé

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'établissement d'un nouvel espace de conception	Aucune	1	Supplément
b. L'élargissement de l'espace de conception approuvé	Aucune	1	Supplément
c. La réduction de l'espace de conception approuvé (tout changement qui réduit ou limite l'éventail des paramètres utilisés pour définir l'espace de conception)	1	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. La réduction de l'espace de conception n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication.

Données à l'appui

1. (P.2) Données sur le développement pharmaceutique pour supporter l'établissement d'un nouvel espace de conception ou le changement à l'espace de conception incluant les changements à la libération en fonction de paramètres pour des produits stériles.

Fabrication

Tableau 43 : Changements concernant un établissement utilisé pour la fabrication du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le remplacement ou l'ajout d'un établissement responsable de la fabrication d'un produit médicamenteux (incluant les établissements responsables de l'emballage primaire)	Aucune	1-6,8-9,11-14	Supplément
	1-5	1-4,6,8-9,11-14	Préavis de modification
b. Le remplacement ou l'ajout d'une aire de formulation/remplissage à un établissement approuvé pour la formulation/remplissage	Aucune	3,5-6,8-9,11-14	Supplément
	1, 8	3-4,6,8,10,12,14-15	Préavis de modification
c. Le remplacement ou l'ajout d'un établissement responsable de l'emballage secondaire, de l'étiquetage, de l'entreposage ou de la distribution	2-3	1-2,4	Déclaration annuelle
d. La modification d'une aire de fabrication ou modification d'un service/système existant (p. ex. changement aux systèmes EPI ou aux systèmes CVAC, déplacement d'un mur)	6-7	7,12,14	Déclaration annuelle
e. La qualification d'une nouvelle salle ou un changement dans la classification d'une salle existante	6-7	7,12,14	Déclaration annuelle
f. La suppression d'un établissement responsable de la fabrication d'un produit médicamenteux	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

Conditions

1. L'établissement proposé est un établissement effectuant la formulation/le remplissage approuvé par Santé Canada pour le même promoteur (le numéro de contrôle de la demande préalablement approuvée devrait être fourni).
2. Aucun changement à la composition, au procédé de fabrication ni aux spécifications du produit médicamenteux.
3. Aucun changement au contenant ni au dispositif de fermeture.
4. Le même procédé de fabrication validé est utilisé.
5. Le nouveau produit médicamenteux introduit est dans la même famille de produits ou de la même classification thérapeutique qu'un de ceux déjà approuvés à cet établissement et utilise le même équipement et procédé de remplissage.
6. Le changement n'a pas d'incidence sur le risque de contamination ou de contamination croisée.
7. La modification n'a pas d'incidence sur le produit.
8. La nouvelle aire de formulation/remplissage est identique à l'aire de formulation/remplissage approuvée.

Données à l'appui

1. (1.2.5) Statut concernant la licence d'établissement et les BPF.
2. (P) Nouvelle FMM ou FMM mise à jour (avec une lettre d'autorisation, fournie au Module 1) ou renseignements pertinents sur le produit médicamenteux.
3. (P) Confirmation que les renseignements sur le produit médicamenteux n'ont pas changés par suite de la présentation (p. ex. changement autre que le changement d'installation) ou renseignements révisés sur le produit médicamenteux si un élément quelconque a changé.
4. (P.3.1) Nom, adresse et responsabilité du site de production proposé participant à la fabrication et aux essais.
5. (P.3.3) Description du procédé de fabrication s'il est différent du procédé approuvé et renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire du produit médicamenteux proposé.
6. (P.3.5) Études de validation et/ou d'évaluation du procédé (p. ex. la qualification de l'équipement et du remplissage à l'aide de milieux de culture, le cas échéant).
7. (P.3.5) Renseignements attestant la requalification de l'équipement ou la requalification du changement (p. ex. qualification opérationnelle; qualification du rendement), le cas échéant.

8. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale du produit médicamenteux approuvé et proposé. Pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou volume de remplissage), trois (3) lots à l'échelle commerciale pour chaque extrême devraient être présentés. Cependant, d'autres stratégies peuvent être acceptable si scientifiquement justifiées (voir ICH Q1D).
9. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex. études effectuées, protocoles employés et résultats obtenus).
10. (P.8.2) Engagement d'inclure le premier lot de fabrication du produit médicamenteux à l'échelle commerciale, fabriqué à l'aide du système de formulation/remplissage proposé, dans le programme d'études sur la stabilité et d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.
11. (P.8.3) Données de stabilité provenant
 - d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et
 - de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale du produit médicamenteux fabriqué au moyen de l'installation de fabrication proposée, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).
12. (A.1) Renseignements sur l'établissement de production proposé participant à la fabrication du produit médicamenteux, y compris l'ensemble complet des plans des étages et des différents schémas (p. ex. cartes, classification des locaux, système produisant de l'eau, systèmes de CVAC), ainsi que la validation du nettoyage et de l'expédition, selon le cas.
13. (A.1) Renseignements décrivant les procédés de conversion pour les équipements non dédiés entrant en contact direct avec le produit, et des procédures de ségrégation, le cas échéant. En l'absence de révision, attestation signée confirmant qu'aucune modification n'a été apportée aux procédés de conversion.
14. (A.1) Résultats des études de surveillance environnementale dans les zones classifiées.

15. Justification concernant la désignation de la salle de formulation/remplissage proposée comme étant équivalente.

Tableau 44 : Effet sur les produits médicamenteux existants dans un établissement impliqué dans la fabrication d'un produit médicamenteux, impliquant l'introduction d'un nouveau produit ou un changement à la concurrence

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Conversion d'un site de fabrication d'un produit médicamenteux d'un site mono-produit à un site multi-produits	Aucune	1-3	Préavis de modification
b. Pour les zones responsables de la formulation et du remplissage impliquant plusieurs produits, conversion des zones de production et des zones connexes de campagnes à concurrentes	1	1-2	Préavis de modification
c. Introduction d'un nouveau produit dans un système de formulation/remplissage multi-produits approuvé	2-3	1-3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le procédé de fabrication est un procédé fermé pour les zones communes.
2. Le produit nouvellement introduit n'entraîne pas de risques vraiment différents (comme des agents cytotoxiques dans une zone de fabrication de cytokines).
3. La contamination maximale permise n'est pas modifiée par l'introduction du nouveau produit.

Données à l'appui

1. (A.1) Procédures de nettoyage (y compris des données dans un rapport de validation sommaire et le protocole de nettoyage pour l'introduction de nouveaux produits) démontrant l'absence de contamination (croisée ou non).
2. (A.1) Renseignements décrivant les procédés de conversion pour les équipements non dédiés entrant en contact direct avec le produit, et des procédures de

ségrégation, le cas échéant. En l'absence de révision, attestation signée confirmant qu'aucune modification n'a été apportée aux procédés de conversion.

3. (A.1) Renseignements sur le ou les produits partageant le même équipement (p. ex. classe thérapeutique).

Tableau 45 : Changement dans le procédé de fabrication du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Augmentation de l'échelle de production à l'étape de la formulation/du remplissage	1-4	1,3,5-6,8,12	Préavis de modification
b. L'ajout ou le remplacement d'équipement entrant ou non en contact avec le produit (p. ex. réservoir pour la formulation; boîtier du filtre; ligne et tête de remplissage; lyophilisateur) à l'intérieur de la zone de remplissage existante	Aucune	1-4,7,10	Préavis de modification
	5	3-4	Déclaration annuelle
c. L'ajout ou le remplacement d'équipement (p. ex. lyophilisateur) dans une nouvelle zone (p. ex. dans une salle adjacente)	Aucune	1-4,7,9-10	Préavis de modification
d. Le changement d'équipement entrant en contact direct avec le produit de dédié à non dédié (p. ex. réservoir pour la formulation, boîtier du filtre, ligne et tête de remplissage; lyophilisateur)	6-7	2,11	Déclaration Annuelle
e. L'ajout d'une nouvelle échelle de fabrication encadrée par des échelles de fabrication approuvées ou réduction de l'échelle de production	1-4	1-3,5,7,12	Déclaration annuelle
f. Changement dans la séquence ou dans le procédé de fabrication	Aucune	1-3,5-6,8	Préavis de modification

Conditions

1. L'échelle proposée utilise de l'équipement semblable/comparable à l'équipement approuvé. (Note : Un changement dans la taille de l'équipement n'équivaut pas à l'utilisation d'un équipement semblable/ comparable).
2. Les seuls changements au procédé de fabrication et/ou aux contrôles en cours de fabrication sont ceux rendus nécessaires par le changement dans la taille du lot [p. ex. utilisation de la même formulation et des mêmes contrôles et procédures opératoires normalisées (PON)].
3. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements récurrents survenus au cours de la fabrication ni de préoccupations liées à la stabilité.
4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.
5. Pour l'équipement entrant en contact direct avec le produit, le changement est considéré comme étant équivalent (c.-à-d. en ce qui concerne le matériel entrant en contact direct avec le produit et la taille de l'équipement) et la taille de l'équipement est encadrée par les échelles approuvées du processus de fabrication (ex : un nouveau réservoir de formulation de 300 litres pour une utilisation dans un processus de formulation avec une échelle approuvée de 50 à 500 litres)
6. Le site est approuvé par Santé Canada comme un établissement multi-produits.
7. Le changement n'a aucune incidence sur le risque de contamination croisée et est supporté par des procédures de nettoyages validées.

Données à l'appui

1. (P.3.3) Description du procédé de fabrication s'il est différent du procédé approuvé et renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire du produit médicamenteux proposé.
2. (P.3.4) Renseignements sur les essais relatifs aux contrôles en cours de fabrication, s'il y a lieu.
3. (P.3.5) Un résumé des études de validation et/ou d'évaluation du procédé (p. ex. la qualification de l'équipement et le remplissage à l'aide de milieux de culture, le cas échéant). Le protocole de validation proposé est acceptable, mais des données pourraient être demandées.
4. (P.3.5) Renseignements attestant la qualification de l'équipement (qualification opérationnelle; qualification du rendement) ou la qualification du changement, selon le cas.

5. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale du produit médicamenteux approuvé et proposé (les certificats d'analyse devront être fournis à la section 3.2.R.3). Pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou volume de remplissage), trois (3) lots à l'échelle commerciale pour chaque extrême devraient être présentés. Cependant, d'autres stratégies peuvent être acceptable si scientifiquement justifiées (voir ICH Q1D).
6. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex. études effectuées, protocoles employés et résultats obtenus).
7. (P.8.2) Engagement d'inclure le premier lot de fabrication du produit médicamenteux à l'échelle commerciale, fabriqué à l'aide du système de formulation/remplissage proposé, dans le programme d'études sur la stabilité et d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel de stabilité.
8. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots à l'échelle commerciale du produit médicamenteux proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).
9. (A.1) Renseignements sur l'établissement de production proposé, y compris l'ensemble complet mis à jour des plans des étages et des différents schémas, ainsi que l'identification des produits médicamenteux utilisant les nouveaux équipements ou la nouvelle zone.
10. (A.1) Procédures de nettoyage (y compris des données dans un rapport de validation sommaire) démontrant l'absence de contamination (croisée ou non).
11. (A.1) Description des procédés de conversion pour les équipements non dédiés entrant en contact direct avec le produit.
12. Justification de la désignation de l'équipement comme étant semblable/comparable, s'il y a lieu.

Tableau 46 : Changement aux contrôles (essais en cours de fabrication et/ou critères d'acceptation) appliqués pendant le procédé de fabrication du produit médicamenteux ou relativement aux produits intermédiaires

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'un essai en cours de fabrication	4-6	3	Déclaration annuelle
b. Le remplacement ou l'ajout d'un essai en cours de fabrication	1-4,7	1-2, 4	Déclaration annuelle
c. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3-4	Préavis de modification
d. Le resserrement d'un critère d'acceptation	Aucune	1, 3-4	Préavis de modification
	2	1	Déclaration annuelle

Tableau 47 : Changement de site pour l'évaluation des contrôles en cours de fabrication

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site pour l'évaluation des contrôles en cours de fabrication	8	5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
3. Les nouvelles méthodes d'analyse, le cas échéant, ne concernent pas une nouvelle technique non standard ou une technique standard employée d'une manière nouvelle.

4. Aucun changement dans le principe des méthodes de stérilisation d'un produit médicamenteux stérile.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants.
6. L'essai supprimé ne concerne pas une étape d'élimination et/ou d'inactivation virale.
7. La méthode d'essai modifiée ou remplacée maintient ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
8. Aucun changement de Niveau II n'a été apporté aux essais en cours de fabrication et/ou aux critères d'acceptation.

Données à l'appui

1. (P.3.3) Description des contrôles en cours de fabrication ou des critères d'acceptation proposés.
2. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.4) Données démontrant que l'assouplissement n'a pas d'incidence négative sur la qualité du lot. Résultats exigés pour au moins un (1) lot à l'échelle commerciale.
4. Justification pour le changement avec données à l'appui.
5. Évidence que le nouveau site/établissement est conforme aux BPF.

Contrôle des excipients

Tableau 48 : Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée d'un excipient

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement à la norme/monographie (c.-à-d. spécifications) déclarée d'un excipient	Aucune	1-4	Préavis de modification
	1-5	1-4	Déclaration annuelle

Tableau 49 : Changement aux spécifications d'un excipient pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications d'un excipient pour respecter une norme/monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	2-3	1-2,4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement consiste en un changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement n'est effectué que pour respecter une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.
3. Le changement ne touche pas aux spécifications liées aux propriétés fonctionnelles de l'excipient à l'extérieur de l'éventail approuvé ni n'a d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.
4. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.
5. Aucune suppression de méthode d'analyse ni aucun changement à une quelconque méthode d'analyse, sauf pour se conformer à une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B.

Données à l'appui

1. (P.4.1) Spécifications de l'excipient mises à jour.
2. (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
3. (P.4.4) Justification des spécifications de l'excipient proposées (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler l'excipient et incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux).

4. (P.4.4) Déclaration que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication de l'excipient est maintenue.

Tableau 50 : Changement aux spécifications utilisées pour libérer l'excipient

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'un essai	5	1,3-4	Déclaration annuelle
b. L'ajout d'un essai	4	1-4	Déclaration annuelle
c. Le remplacement d'une méthode d'analyse	1-3	1-2	Déclaration annuelle
d. Des changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	Aucune	1-2	Déclaration annuelle
e. Un changement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée à une méthode d'analyse d'une pharmacopée	Aucune	1-2	Déclaration annuelle
f. L'expression de la mise à jour de la pharmacopée	Aucune	1	Déclaration annuelle
g. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	4,6	1,3-4	Déclaration annuelle
h. Le resserrement d'un critère d'acceptation	3-4	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. Résultats de la validation de la méthode confirmant que la méthode d'analyse proposée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
2. La nouvelle méthode d'essai maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.

3. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés ou a été apporté afin de tenir compte de nouvelles spécifications de la pharmacopée s'appliquant à l'excipient.
4. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la Classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH.
5. Il a été démontré que l'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants ou qu'il ne fait plus partie des exigences de la pharmacopée.
6. Le changement aux spécifications ne touche pas aux propriétés fonctionnelles de l'excipient ni n'a d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.

Données à l'appui

1. (P.4.1) Spécifications de l'excipient mises à jour.
2. (P.4.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme mentionnée dans l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
3. (P.4.4) Justification des spécifications de l'excipient proposées (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler l'excipient et incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux).
4. (P.4.4) Déclaration que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication de l'excipient est maintenue.

Tableau 51 : Changement de la source d'un excipient, d'une source végétale ou synthétique à une source humaine ou animale susceptible de présenter un risque d'EST ou un risque viral

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de la source d'un excipient, d'une source végétale ou synthétique à une source humaine ou animale susceptible de présenter un risque d'EST ou un risque viral.	Aucune	2-8	Supplément

Tableau 52 : Changement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST (c.-à-d. une source animale) à une source végétale ou synthétique

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de la source d'un excipient, d'une source présentant un risque d'EST (c.-à-d. une source animale) à une source végétale ou synthétique	2	1,3,5-7	Préavis de modification

Tableau 53 : Remplacement de la source d'un excipient d'une source présentant un risque d'EST à une autre source de risque d'EST (p. ex., pays d'origine différent, espèces animales différentes)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Remplacement de la source d'un excipient d'une source présentant un risque d'EST à une autre source de risque d'EST (p. ex., pays d'origine différent, espèces animales différentes).	2, 6-7	2-6, 8	Déclaration annuelle

Tableau 54 : Changement au procédé de fabrication d'un excipient d'origine biologique

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au procédé de fabrication d'un excipient d'origine biologique	Aucune	3-8	Supplément
	2	3,5-8	Préavis de modification
	1-2	3,5	Déclaration annuelle

Tableau 55 : Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient dérivé du plasma humain (p. ex. albumine de sérum humain)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient dérivé du plasma humain (p. ex. albumine de sérum humain)	Aucune	4-9	Supplément
	3-4	5-7,10	Préavis de modification

Tableau 56 : Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient d'origine biologique (à l'exception d'un excipient dérivé du plasma humain) ou d'origine non biologique

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de fournisseur dans le cas d'un excipient d'origine biologique (à l'exception d'un excipient dérivé du plasma humain) ou d'origine non biologique	Aucune	3,5-8	Préavis de modification
	1,5	3	Déclaration annuelle

Tableau 57 : Changement de site impliqué dans la mise à l'épreuve des excipients

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement de site impliqué dans la mise à l'épreuve des excipients	1	11	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement aux spécifications de l'excipient ou du produit médicamenteux à l'extérieur des intervalles approuvés.
2. Le changement ne concerne pas un excipient dérivé du plasma humain.

3. L'excipient provenant du nouveau fournisseur est un excipient approuvé par Santé Canada.
4. Le fournisseur n'a apporté aucun changement à la composition chimique ni à la fabrication du nouvel excipient depuis sa plus récente approbation au Canada.
5. L'excipient n'influence pas la structure ou la conformation de l'ingrédient actif (p. ex. : la protamine impliquée dans la cristallisation de l'insuline).
6. La source du risque d'EST est couverte par un certificat de conformité et présente un risque identique ou inférieur à celui du matériel approuvé précédemment.
7. Le nouvel excipient n'exige pas l'évaluation des données sur l'innocuité virale.

Données à l'appui

1. Déclaration du fabricant à l'effet que l'excipient est entièrement d'origine végétale ou synthétique.
2. Détails sur la source de l'excipient (espèce animale; pays d'origine) et sur les mesures prises au cours du traitement pour réduire au minimum le risque d'exposition à l'EST.
3. Renseignements démontrant la comparabilité de l'excipient proposé et de l'excipient approuvé sur le plan de la caractérisation physico-chimique et du profil d'impureté.
4. (P.3.3) Renseignements sur le procédé de fabrication et sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire de l'excipient proposé.
5. (P.4.5) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins trois (3) lots consécutifs à l'échelle commerciale de l'excipient proposé.
6. (P.5.4) Description des lots et sommaire des résultats sous la forme de données quantitatives, dans un tableau comparatif, pour au moins (3) lots de fabrication du produit médicamenteux avec l'excipient proposé.
7. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots du produit médicamenteux avec l'excipient proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité.

8. (A.2) Renseignements évaluant le risque de contamination potentielle par des agents fortuits (p. ex. incidence sur les études de clairance virale; risque lié à l'EST/ESB).
9. Données complètes sur la fabrication et sur l'innocuité clinique pour appuyer l'utilisation de l'excipient proposé dérivé du plasma humain.
10. Lettre du fournisseur confirmant qu'aucun changement n'a été apporté à l'excipient depuis sa plus récente approbation au Canada (DIN fourni).
11. Évidence que la nouvelle compagnie ou le nouvel établissement est conforme aux BPF.

Contrôle du produit médicamenteux

Tableau 58 : Changements ayant une incidence sur les épreuves de contrôle de la qualité (CQ) du produit médicamenteux (libération et stabilité)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai non officinal (à l'interne) vers une nouvelle entreprise ou vers un autre bâtiment ou un autre laboratoire à l'intérieur du même bâtiment.	Aucune	1-2	Préavis de modification
	1	1-2	Déclaration annuelle
b. Transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour un essai officinal vers une nouvelle entreprise non inscrite sur la licence d'établissement du fabricant/promoteur	2	1-2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le transfert implique seulement la relocalisation de l'équipement et du personnel de laboratoire vers le nouveau laboratoire ou le nouveau bâtiment.
2. L'épreuve de contrôle de la qualité transférée n'est pas un bio-essai ou un essai d'activité.

Données à l'appui

1. (P.5.3) Renseignements attestant la qualification du transfert de technologie pour l'essai non officinal ou la vérification de l'essai officinal.
2. Évidence que la nouvelle compagnie/le nouveau bâtiment est conforme aux BPF.

Tableau 59 : Changement à la norme ou la monographie (c.-à- d. aux spécifications) déclarée pour le produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une norme maison	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune 	1-5	Préavis de modification
b. Changement d'une norme maison/alléguée à une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B; ou Changement d'une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B à une autre norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B	1-4	1-3	Déclaration annuelle

Tableau 60 : Changement aux spécifications du produit médicamenteux pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement aux spécifications du produit médicamenteux pour respecter une norme/ monographie mise à jour d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B	1-2	1-3	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est effectué que pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
2. Le changement aux spécifications n'a pas d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux (c.-à-d. la nouvelle norme n'est pas moins rigoureuse que les spécifications/normes approuvées).
3. Aucune suppression d'essais ni aucun assouplissement d'un critère d'acceptation des spécifications approuvées, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.
4. Aucune suppression ni aucun changement à l'une des méthodes d'analyse, sauf pour respecter une norme/monographie d'une des pharmacopées mentionnées à l'Annexe B.

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit (p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures.
2. (P.4.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.5.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées du produit médicamenteux.
4. (P.5.3) Si une méthode d'analyse maison est employée et qu'une norme/monographie de l'Annexe B est déclarée, résultats de l'étude d'équivalence entre la méthode maison et celle de la pharmacopée.
5. Justification des spécifications avec données à l'appui.

Tableau 61 : Changements dans la stratégie de contrôle du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le passage du contrôle des produits finis vers des essais en amont du procédé pour certains test (s) (par exemple, libération en temps réel, technologie analytiques des procédés)	Aucune	1-5	Supplément

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
b. L'ajout d'un attribut critique de qualité dans la stratégie de contrôle	Aucune	1-5	Préavis de modification
c. La suppression d'un attribut critique de qualité dans la stratégie de contrôle	Aucune	1,5	Préavis de modification

Conditions

Aucune

Données à l'appui

1. (S.2.4) Renseignements sur les contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les contrôles du produit intermédiaire du produit médicamenteux proposé.
2. (S.4.1) Copie mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications du produit médicamenteux proposée, si un changement a été apporté.
3. (S.4.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (S.4.3) Validation de la méthode pour toute nouvelle méthode d'analyse.
5. Justification avec données à l'appui pour chacun des changements proposés à la stratégie de contrôle.

Tableau 62 : Changement aux spécifications relatives à la libération du produit médicamenteux ou à la durée de conservation

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Pour les produits stériles, remplacement de l'essai de stérilité par une libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication	Aucune	1-2,6,8-9	Supplément

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
b. La suppression d'un essai	Aucune	2,8-9	Préavis de modification
	10	2,8	Déclaration annuelle
c. L'ajout d'un essai	1-2	2-4,8	Déclaration annuelle
d. Un changement d'espèces/de souches animales pour un essai (p. ex. nouvelles espèces/souches, animaux d'âge différent, nouveau fournisseur qui rend impossible la confirmation du génotype de l'animal)	Aucune	5,10	Préavis de modification
e. Le remplacement d'une méthode d'analyse	9	2-4,7	Déclaration Annuelle
f. Des changements mineurs à une méthode d'analyse approuvée	3-6	3-4,7	Déclaration annuelle
g. Le changement d'une méthode d'analyse maison/ alléguée à une méthode d'analyse de l'Annexe B; ou Le changement d'une méthode d'analyse officinale à une méthode d'analyse officinale harmonisée	3,6	2-4	Déclaration annuelle
h. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	2,8-9	Préavis de modification
i. Le resserrement d'un critère d'acceptation	7-8	2	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement dans les limites/critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés des essais approuvés.
2. L'ajout de test(s) n'est pas rendu nécessaire pour contrôler de nouvelles impuretés.
3. Aucun changement aux critères d'acceptation à l'extérieur des intervalles approuvés.
4. La méthode d'analyse est la même (p. ex. un changement à la longueur de la colonne ou à la température, mais non un type de colonne différent ou une méthode différente) et aucune nouvelle impureté n'est décelée.
5. La méthode d'essai modifiée maintien ou améliorer les paramètres du rendement de la méthode.
6. Le changement ne concerne pas un essai utilisé pour déterminer l'activité.
7. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés.
8. Le critère d'acceptation pour tout solvant résiduel appartenant à la classe 3 est dans les limites fixées par l'ICH.
9. Le changement implique le passage d'une méthode officinale à une autre méthode officinale.
10. L'essai supprimé est celui visant la toxicité anormale/sécurité générale.

Données à l'appui

1. (P.3.5) Validation du procédé et/ou études d'évaluation ou protocole de validation du produit médicamenteux proposé.
2. (P.5.1) Version mise à jour et approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées pour le produit médicamenteux.
3. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
4. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
5. (P.5.3) Données montrant que le changement d'animaux donne des résultats comparables à ceux obtenus avec les animaux approuvés.
6. (P.5.4) Description des lots et résumé des résultats sous la forme de données quantitatives pour un nombre suffisant de lots afin de favoriser la libération en fonction des paramètres du procédé de fabrication (les certificats d'analyse devront être fournis à la section 3.2.R.3).

7. (P.5.6) Justification du changement de méthode d'analyse (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la méthode d'analyse pour contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation).
8. (P.5.6) Justification des spécifications du produit médicamenteux proposé (p. ex. démonstration du caractère adéquat de la monographie pour contrôler le produit médicamenteux, y compris les produits de dégradation).
9. (P.5.4) Déclaration/évidences que l'uniformité de la qualité et du procédé de fabrication est maintenue.
10. Copies du certificat attestant le caractère adéquat des animaux par rapport à l'utilisation (p. ex. certificat vétérinaire).

Normes et matériels de référence utilisés pour la libération du produit médicamenteux

Tableau 63 : Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme contenue dans une pharmacopée à une norme maison	Aucune	1-2	Préavis de modification

Tableau 64 : Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement des normes de référence d'une norme maison/alléguée à une norme contenue dans une pharmacopée	1	1-2	Déclaration annuelle

Tableau 65 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé (sauf pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé (sauf pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins).	1	2	Déclaration annuelle

Tableau 66 : Qualification d'un nouveau lot de matériel de référence par rapport au matériel de référence approuvé pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. matériel de référence utilisé dans un essai qualitatif	1	2	Déclaration annuelle
b. matériel de référence utilisé dans un test physicochimique	1-3	2	Déclaration annuelle
c. matériel de référence utilisé dans un essai semi-quantitatif ou un essai biologique quantitatif	1-3	2	Déclaration annuelle

Tableau 67 : Changement au protocole de qualification d'un matériel de référence (sauf pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins)

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement au protocole de qualification d'un matériel de référence (sauf pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins).	Aucune	3-4	Préavis de modification
	4	4	Déclaration annuelle

Tableau 68 : Changement au protocole de qualification d'un matériel de référence pour les vaccins antiviraux ou antibactériens, les toxines bactériennes ou les produits sanguins

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. une norme de référence utilisée dans un essai qualitatif;	Aucune	3-4	Déclaration annuelle
b. une norme de référence utilisée dans un essai physicochimique;	4	3-4	Déclaration annuelle
c. une norme de référence utilisée dans une épreuve semi-quantitative ou une épreuve biologique quantitative.	2-4	3-4	Déclaration annuelle

Tableau 69 : Extension de la durée de conservation d'un matériel de référence ou de la durée de péremption

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Extension de la durée de conservation d'un matériel de référence ou de la durée de péremption.	5	5	Déclaration annuelle

Conditions

1. La qualification du matériel de référence est effectuée conformément au protocole approuvé par Santé Canada (c.-à-d. qu'il n'y a aucun écart par rapport au protocole approuvé).
2. Le matériel de référence n'est pas utilisé pour calculer l'activité du produit médicamenteux.
3. Le matériel de référence n'est pas utilisé pour déterminer la courbe d'étalonnage dans les essais sur une caractéristique essentielle ou un paramètre essentiel du procédé.
4. Le protocole est considéré plus rigoureux (c.-à-d. ajout de tests ou resserrement de critères d'acceptation). Si l'élimination d'essais est proposé, ceux-ci ne doivent pas avoir été mis en place afin de contrôler la qualité du matériel de référence (p. ex. : ont été mis en place pour la recherche ou pendant la validation).
5. La prolongation de la durée de conservation ou de la période de contre-vérification, conformément au protocole approuvé par Santé Canada.

Données à l'appui

1. (1.3) Copie de la monographie de produit révisée reflétant le changement de matériel de référence.
2. (S.5) Renseignements attestant la qualification des normes ou matériels de référence proposés (p. ex. source, caractérisation et certificat d'analyse).
3. (P.6) Justification pour les changements apportés au protocole de qualification du matériel de référence.
4. (P.6) Protocole de qualification du matériel de référence mis à jour.
5. (P.8.1) Sommaire des études de stabilité et des résultats afin de supporter l'extension de la durée de conservation d'un matériel de référence.

Contenant et dispositif de fermeture

Tableau 70 : Modification du contenant/dispositif de fermeture primaire

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Modification du contenant/dispositif de fermeture primaire (p. ex. : nouveau revêtement, adhésif et bouchon, type de verre) Note : L'ajout d'un nouveau dispositif de fermeture de contenant (p. ex., l'ajout d'une seringue préremplie dont la présentation approuvée n'est que le vial) est considéré comme un changement dans la présentation (voir changement 38.d).	Aucune	1-7	Préavis de modification
	1-3	1,3	Déclaration annuelle

Tableau 71 : Ajout d'un contenant ou d'un dispositif de fermeture secondaire

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Ajout d'un contenant ou d'un dispositif de fermeture secondaire	Aucune	1-3,7	Supplément
	4	1,3	Déclaration annuelle

Tableau 72 : Changement d'un contenant réutilisable à un contenant jetable avec aucun changement dans les matériaux entrant en contact direct avec le produit

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement d'un contenant réutilisable à un contenant jetable avec aucun changement dans les matériaux entrant en contact direct avec le produit (p. ex. changement d'un crayon réutilisable à un crayon jetable)	Aucune	1,3,7	Préavis de modification

Tableau 73 : Changement d'un contenant mono-dose approuvé à un contenant multi-doses

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Changement d'un contenant mono-dose approuvé à un contenant multi-doses	Aucune	1-7	Préavis de modification

Tableau 74 : Suppression d'un contenant/dispositif de fermeture

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
Suppression d'un contenant/dispositif de fermeture	Aucune	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture ni aux matériaux de construction.
2. Aucun changement à la forme ni aux dimensions du contenant.
3. Le changement est apporté seulement pour améliorer la qualité du contenant et ne modifie en aucun cas le matériel entrant en contact directe avec le produit (p. ex. augmenter l'épaisseur du verre d'une fiole sans changer les dimensions intérieurs).
4. Le nouveau contenant ou dispositif de fermeture secondaire n'est pas un contenant ou dispositif de fermeture secondaire fonctionnel (p. ex. autoinjecteur pré-rempli).

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre, entreposage et stabilité (Partie I), formes posologiques, composition et conditionnement (Partie I)] et les étiquettes intérieure et extérieure, selon le cas.
2. (P.3.5) Pour les produits stériles, études de validation et/ou d'évaluation du procédé ou justification de l'équivalence. Pour un contenant ou un dispositif de fermeture secondaire fonctionnel, rapport des études de validation.
3. (P.7) Renseignements sur le contenant/dispositif de fermeture proposé, selon le cas (p. ex. description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire/secondaire et spécifications reliées à la performance).

4. (P.7) Résultats démontrant la protection contre les fuites, l'absence de migration d'une substance indésirable, la compatibilité avec le produit, de même que les résultats de l'essai de toxicité et de réactivité biologique.
5. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex. études effectuées, protocoles employés et résultats obtenus).
6. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés (habituellement d'une période minimale de trois (3) mois) ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées) et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour trois (3) lots du produit médicamenteux entreposé dans l'emballage proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel de stabilité. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).
7. (A.1) Renseignements démontrant le caractère adéquat du contenant/dispositif de fermeture proposé quant à ses propriétés pertinentes (p. ex., : résultats des derniers remplissages à l'aide de milieux de culture; résultats des études de transportation et/ou d'interaction démontrant la préservation de l'intégrité des protéines et le maintien de la stérilité pour les produits stériles; le maintien de la stérilité dans les récipients multi-doses).

Tableau 75 : Changement de fournisseur d'un composant de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Le remplacement ou l'ajout d'un fournisseur	Aucune	1-3	Préavis de modification
	1-2	Aucune	Déclaration annuelle
b. La suppression d'un fournisseur	Aucune	Aucune	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement au type de contenant/dispositif de fermeture, aux matériaux de construction, à la forme, aux dimensions ni au procédé de stérilisation pour un composant du contenant/dispositif de fermeture stérile.
2. Aucun changement aux spécifications d'une composante du contenant/dispositif de fermeture à l'extérieur des intervalles approuvés.

Données à l'appui

1. (P.2) Données démontrant l'acceptabilité du contenant/dispositif de fermeture (p. ex. essais de dissolution extractive/migration de particules).
2. (P.7) Renseignements sur le contenant ou le dispositif de fermeture proposé (p. ex. description, matériaux de construction des composants de l'emballage primaire et spécifications).
3. (P.8.3) Données de stabilité provenant a) d'essais accélérés [habituellement d'une période minimale de trois (3) mois] ou préférablement d'études de dégradation forcée du produit médicamenteux dans des conditions de temps et de température appropriées] et b) de trois (3) mois d'essais dans des conditions de temps et de température réelles pour un (1) lot du produit médicamenteux entreposé dans l'emballage proposé, ou sur des périodes de temps plus longues si moins de trois (3) points dans le temps sont disponibles (incluant le point au temps zéro) et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel de stabilité. L'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice pour certaines variables multiples (p. ex. teneur, taille du contenant et/ou contenu) peut être acceptable si scientifiquement justifié (voir ICH Q1D).

Tableau 76 : Changement aux spécifications d'un composant de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire ou du contenant secondaire fonctionnel

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. La suppression d'un essai	1-2	1-2	Déclaration annuelle
b. L'ajout d'un essai	3	1-2	Déclaration annuelle
c. Le remplacement d'une méthode d'analyse	6-7	1-3	Déclaration annuelle
d. Des changements mineurs à une méthode d'analyse	4-7	1-3	Déclaration annuelle
e. L'assouplissement d'un critère d'acceptation	Aucune	1-2	Préavis de modification
f. Le resserrement d'un critère d'acceptation	8	1	Déclaration annuelle

Conditions

1. Il a été démontré que le paramètre d'essai supprimé était superflu compte tenu des essais restants ou qu'il ne fait plus partie des exigences d'une pharmacopée.
2. Le changement aux spécifications ne touche pas aux propriétés fonctionnelles du contenant/dispositif de fermeture ni n'a d'incidence potentielle sur le rendement du produit médicamenteux.
3. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
4. Le changement aux critères d'acceptation se situe dans l'éventail des critères approuvés.
5. La nouvelle méthode d'analyse est du même type.

6. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse ou la méthode d'analyse modifiée est au moins équivalente à la méthode d'analyse approuvée.
7. La méthode d'essai modifiée ou la nouvelle méthode d'essai maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.
8. Le changement se situe dans l'éventail des critères d'acceptation approuvés ou a été apporté afin de tenir compte de nouvelles spécifications d'une pharmacopée s'appliquant au contenant/dispositif de fermeture.

Données à l'appui

1. (P.7) Copie mise à jour approuvée par CQ (ou la version finale des spécifications à être signées par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) des spécifications proposées pour les composantes de l'emballage ou du dispositif de fermeture d'un contenant primaire ou du contenant secondaire fonctionnel.
2. (P.7) Justification pour le changement aux spécifications de la composante du dispositif d'emballage primaire.
3. (P.7) Description de la méthode d'analyse et, le cas échéant, données de validation.

Stabilité

Tableau 77 : Changement à la durée de conservation du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Sa prolongation	Aucune	1-4,6	Préavis de modification
	1-5	1-2,5	Déclaration annuelle
b. Sa réduction	Aucune	1-5	Préavis de modification
	6	2-4	Déclaration annuelle

Conditions

1. Aucun changement au contenant/dispositif de fermeture en contact direct avec le produit médicamenteux ayant une incidence potentielle sur le produit médicamenteux ni aux conditions d'entreposage recommandées du produit médicamenteux.
2. La durée de conservation approuvée est d'au moins 24 mois.
3. Des données complètes sur la stabilité à long terme portant sur la durée de conservation proposée sont disponibles et sont basées sur les données de stabilité d'au moins trois (3) lots de fabrication à l'échelle commerciale.
4. Les données sur la stabilité ont été produites conformément au protocole sur la stabilité approuvé.
5. Aucun changement important n'a été observé (tel que défini dans la directive Q1A de l'ICH) dans les données sur la stabilité.
6. La réduction de la durée de conservation n'est pas rendue nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité (c.-à-d. les problèmes survenant au cours de la fabrication ou les préoccupations liées à la stabilité doivent être soumis à des fins d'évaluation).

Données à l'appui

1. (P.8.1) Sommaire des études sur la stabilité et des résultats (p. ex. études effectuées, protocoles employés et résultats obtenus).
2. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
4. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation et à l'engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité sur des échantillons entreposés dans les deux orientations (debout et inversé), excepté pour les produits lyophilisés (c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale).
6. (P.8.3) Résultats partiels des études sur la stabilité et engagement d'aviser Santé Canada si des non-conformités sont notées dans le programme actuel à long terme de stabilité. Les extrapolations de la durée de conservation devraient être effectuées en accord avec la ligne directrice de l'ICH Q1E.

Tableau 78 : Changement au protocole de stabilité post-approbation du produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. Un changement majeur au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité tel que la suppression d'un essai, le remplacement d'une méthode d'analyse, un changement des températures d'entreposage	Aucune	3-6	Préavis de modification
	1	1-2,4-5	Déclaration annuelle
b. L'ajout de point(s) dans le temps au protocole de stabilité post-approbation	Aucune	4-5	Déclaration annuelle
c. L'ajout de test(s) au protocole de stabilité post-approbation	2	4-5	Déclaration annuelle
d. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation au-delà de la durée de conservation approuvée	Aucune	4-5	Déclaration annuelle
e. La suppression d'un ou de points dans le temps du protocole de stabilité post-approbation à l'intérieur de la durée de conservation approuvée	3	4-5	Déclaration annuelle
f. Remplacement de l'essai de stérilité par l'essai démontrant l'intégrité du contenant et du dispositif de fermeture	Aucune	1-2,4-5	Préavis de modification
	4	4-5	Déclaration annuelle

Conditions

1. Pour le remplacement d'une méthode d'analyse, la méthode d'essai modifiée maintien ou resserre la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité.

2. L'ajout de test(s) n'est pas rendue nécessaire par des préoccupations liées à la stabilité ou à l'identification de nouvelles impuretés.
3. La suppression des points est réalisée en accord avec le principe établi dans l'ICH Q5C.
4. La méthode utilisée pour démontrer l'intégrité du contenant et du dispositif de fermeture a été préalablement approuvée lors d'une application précédente (p. ex. : PDN, S/PDN, PM).

Données à l'appui

1. (P.5.2) Copies ou résumés des méthodes d'analyse, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
2. (P.5.3) Copies ou résumés des rapports de validation, si de nouvelles méthodes d'analyse sont employées.
3. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées, selon le cas.
4. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
5. (P.8.2) Justification du changement apporté au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité.
6. (P.8.3) S'il y a lieu, résultats des études sur la stabilité pour appuyer le changement au protocole de stabilité post-approbation ou à l'engagement à l'égard de la stabilité (p. ex. les données démontrent une plus grande fiabilité de la nouvelle méthode d'analyse).

Tableau 79 : Changement aux conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette pour le produit médicamenteux

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
a. L'ajout ou la modification de conditions d'entreposage pour le produit médicamenteux (p. ex., l'assouplissement ou le resserrement d'un critère de température, modification de la durée de conservation en cours	Aucune	1-5	Préavis de modification
	1-2	1-4	Déclaration annuelle

Description du changement	Conditions à remplir	Données à l'appui	Catégorie de déclaration
d'utilisation, ajout ou modification des conditions de la chaîne de température contrôlée).			
b. L'ajout d'un avertissement (p. ex., « Ne pas congeler »).	1	1-2,4-5	Déclaration annuelle
c. La suppression d'un avertissement (p. ex., « Ne pas congeler »).	Aucune	1-2,4,6	Déclaration annuelle

Conditions

1. Le changement n'est pas rendu nécessaire par des événements récurrents survenant au cours de la fabrication ou par des préoccupations liées à la stabilité.
2. Le changement se rapporte au resserrement d'un critère lié à la température à l'intérieur des intervalles approuvés.

Données à l'appui

1. (1.3) Monographie du produit [p. ex. page-titre et sections composition et conditionnement (partie I) et renseignements pharmaceutiques (partie II)] et les étiquettes intérieures et extérieures, le cas échéant.
2. (P.8.1) Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées.
3. (P.8.2) Protocole de stabilité post-approbation mis à jour et approuvé par CQ (ou la version finale du protocole à être signé par CQ après l'approbation de Santé Canada, le cas échéant) et engagement à l'égard de la stabilité.
4. (P.8.2) Justification du changement des conditions d'entreposage présentes sur les étiquettes.
5. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité (c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues sur un (1) lot à l'échelle commerciale).
6. (P.8.3) Résultats des études sur la stabilité (c.-à-d. données complètes sur la stabilité dans des conditions de temps et de température réelles couvrant la durée de conservation proposée obtenues à partir d'au moins trois (3) lots à l'échelle commerciale).

Annexe 1 : Exemples de changements de Niveau IV (Changements non rapportés)

- Changements jugés non-critiques à une présentation approuvée tels que la correction d'erreurs d'orthographe ou des changements éditoriaux à des documents comme des rapports et/ou sommaire de validation, procédures analytiques, PONs, sommaires de la documentation de production, SGQ, afin d'améliorer la clarté sans toutefois affecter la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit.
- Changement de couleur pour le bouchon d'un produit injectable.
- Modification des étapes de pré-traitement des systèmes d'eau pour injection (EPI), incluant les systèmes d'eau purifié utilisés exclusivement comme étape de pré-traitement dans la production d'EPI.
- Changements aux plans des étages n'ayant aucun impact sur le procédé de fabrication ou sur la prévention contre les contaminations.
- Ajout d'une chute pour les flacons rejetés.
- Changements aux contrôles en cours de fabrication pendant les étapes non-critiques ou modification à une aire de fabrication non-critique.
- Revitalisation des pièces, tels que l'application de peinture/ finition sur les murs et planchers.
- Ajout d'un nouvel entrepôt en conformité avec les BPF pour l'entreposage des matières premières, des banques de cellules primaires et de travail et de la substance médicamenteuse.
- Installation de nouveaux équipements ou de nouvelles salles non-relies au procédé de fabrication afin d'améliorer l'établissement (p. ex. : entrepôt, réfrigérateurs, congélateurs).
- Remplacement d'un équipement avec un équipement identique.
- Changement aux spécifications d'une matière première officinale pour se conformer à une norme/monographie mise à jour d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B
- Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques, à l'exception d'un essai d'activité ou d'un essai biologique, transfert des activités liées au contrôle de la qualité pour une méthode incluse dans une pharmacopée à un laboratoire différent dans le même bâtiment, à un bâtiment différent au sein de la même entreprise ou à une entreprise différente figurant sur la licence d'établissement du promoteur.
- Changement de fournisseur pour des excipients non-critiques.
- Changement d'une composante de l'emballage tertiaire de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux n'ayant aucune incidence sur la stabilité.

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.