



Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments



GUI-0080

Le 18 janvier 2018

Comment prouver la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (GUI-0080)

Auteur : Santé Canada

Date de publication : 18 janvier 2018

Date de mise en œuvre : 18 janvier 2018

Remplace : Guide sur les preuves de conformité avec les BPF des médicaments provenant de sites étrangers (1^{er} août 2009)

Avertissement

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi) ou de son règlement. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou son règlement et le présent document, la Loi ou son règlement ont préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la Loi, son règlement et les politiques administratives applicables.

This document is also available in English.

Table des matières

À propos du présent document.....	4
1. Objectif	4
2. Portée	5
3. Présentation	6
Directives	7
4. Inscrire des établissements étrangers	7
4.1 Annexe des établissements étrangers (annexe des EE)	9
4.2 Annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs (EE – IPA) ou Tableau A	14
5. Preuves de conformité avec les BPF recommandées	15
5.1 Lettre de présentation.....	17
5.2 Formulaire FRM-0033.....	18
5.3 Rapport d’inspection	18
5.3.1 Vérification de consultant ou d’entreprise	19
5.4 Mesures correctives	20
5.5 Dossier d’établissement	20
5.6 Autres preuves	21
6. Demander une prolongation de la date limite pour le dépôt des nouvelles preuves exigées.....	21
7. Évaluation sur place d’un établissement étranger réalisée par Santé Canada	23
Annexes.....	26
Annexe A – Glossaire	26
Acronymes.....	26
Termes.....	28
Annexe B – Références.....	33
Lois et règlements.....	33
Formulaires	33
Bonnes pratiques de fabrication	33
Autres documents connexes.....	34
Lignes directrices internationales	34
Annexe C – Questions et réponses.....	36
Annexe D – Diagramme du processus de Santé Canada	38

À propos du présent document

1. Objectif

Le présent guide a été rédigé à l'intention des importateurs canadiens qui souhaitent inscrire un établissement étranger sur leur licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP). Le guide fournit des directives au sujet du type de renseignements que vous devez fournir afin d'appuyer votre demande de modification de LEPP.

Le guide vous aidera aussi à comprendre comment le titre 2 de la partie C (Bonnes pratiques de fabrication) du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (RAD) s'applique aux établissements étrangers qui fournissent aux importateurs canadiens des médicaments (formes posologiques définitives [FPD] ou ingrédients pharmaceutiques actifs [IPA], ce qui comprend toute étape intermédiaire) à des fins d'importation au Canada ou d'importation au Canada en vue d'une exportation ultérieure.

Fonctionnement des documents d'orientation

Des documents d'orientation comme celui-ci visent à aider les professionnels de l'industrie et des soins de santé à comprendre comment se conformer aux règles et aux règlements. Ils fournissent aussi des conseils au personnel de Santé Canada, afin que les règles soient appliquées de manière équitable, cohérente et efficace partout au Canada.

Les documents d'orientation sont de nature administrative et n'ont pas force de loi. Pour cette raison, ils permettent une certaine souplesse sur le plan de la méthode. Vous devez donc utiliser ce guide pour vous aider à élaborer des méthodes particulières qui répondent à vos besoins spécifiques.

Santé Canada s'emploie à fournir une orientation en temps opportun. Ces lignes directrices ne sont pas la seule façon dont les dispositions réglementaires sur les BPF peuvent être interprétées et ne visent pas à couvrir tous les cas possibles. Cependant, en cas d'écart entre le présent document d'orientation et le RAD, ce dernier prévautra toujours. D'autres moyens de se conformer aux dispositions réglementaires concernant les BPF pourraient être examinés s'ils sont présentés avec une justification scientifique adéquate. En outre, au fur et à mesure que de nouvelles technologies émergent, différentes méthodes pourraient entrer en jeu.

2. Portée

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux médicaments à usage humain et vétérinaire importés des établissements étrangers. Aux fins du présent guide, le terme médicament et le terme drogue sont équivalents.



Renseignements : Le RAD a récemment été modifié pour inclure les IPA pour usage vétérinaire. Le nouveau règlement entre en vigueur le 17 mai 2018. Les importateurs d'IPA à usage vétérinaire pourront continuer d'en faire l'importation sans licence d'établissement, pour autant qu'ils en aient fait la demande dans les 14 mois suivant l'entrée en vigueur du règlement applicable. Les renseignements contenus dans le présent document vous aideront à présenter votre demande au cours de la période de transition de 14 mois qui se terminera le 17 juillet 2019.

Activités d'établissement étranger requérant une licence

- fabrication
- emballage/étiquetage
- analyses

Catégorie de produit

- produits pharmaceutiques
 - forme posologique définitive (FPD)
 - ingrédient pharmaceutique actif (IPA)
- produits biologiques
 - forme posologique définitive (FPD)
 - produits intermédiaires en vrac (PIV)
- gaz médicaux
- produits radiopharmaceutiques
- vaccins



Renseignements : La portée du présent document ne comprend pas ce qui suit :

- IPA atypiques
- médicaments (FPD et IPA) utilisés lors d'essais cliniques
- médicaments (FPD et IPA) utilisés pour la recherche et le développement
- excipients
- produits de santé naturels

3. Présentation

Les présentes lignes directrices fournissent une interprétation des exigences réglementaires relatives aux preuves de respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'importation au Canada de médicaments à partir d'établissements étrangers. Ces lignes directrices ont été préparées par Santé Canada, en consultation avec des intervenants.

Lorsqu'un médicament est fabriqué, emballé/étiqueté, ou analysé à l'extérieur du Canada, l'établissement étranger où ces activités se produisent doit être inscrit à la LEPP de l'importateur canadien. Pour que l'établissement étranger soit inscrit à la LEPP, il doit obtenir une mention de conformité avec les BPF (conformément au titre 2 de la partie C du RAD).

Le présent document souligne à quel moment le titulaire canadien d'une LEPP, ou le représentant autorisé, doit fournir des preuves et précise quels types de preuves doivent être présentées pour qu'il soit conclu qu'un établissement étranger respecte les exigences en matière de BPF. Santé Canada évaluera les preuves selon les critères établis dans la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la Loi) et son règlement d'application.

Au bout du compte, la responsabilité vous revient, en tant qu'importateur canadien, de veiller à ce que les médicaments fabriqués à l'extérieur du Canada et importés au Canada soient fabriqués dans le respect des BPF.



Important : Conformément à l'article C.01A.013, vous devez aviser Santé Canada de toute situation où l'établissement étranger ne répond pas aux exigences applicables prévues au titre 2 du RAD et risque ainsi de compromettre la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament.

Directives

4. Inscrire des établissements étrangers

Si vous souhaitez ajouter un établissement étranger à votre LEPP, vous devez soumettre une demande. Une fois que l'établissement étranger est ajouté à votre LEPP, une demande pour le conserver pourrait être nécessaire. Les étapes pour satisfaire à ces exigences sont soulignées dans la présente section.

Les établissements étrangers se trouvent dans deux sections différentes d'une LEPP, en fonction des activités menées et du type de produit fabriqué dans ces établissements :

1. Annexe des établissements étrangers (annexe des EE)

Les établissements étrangers se trouvent à votre [annexe des EE](#) s'ils répondent aux critères suivants :

- On y fabrique, emballe/étiquette, ou analyse des formes posologiques définitives (FPD) et leurs composés intermédiaires.
- On y fabrique, emballe/étiquette, ou analyse des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) **stériles** et leurs composés intermédiaires.
- On y effectue des analyses relatives à la mise en circulation d'IPA non stériles, et on utilise les résultats d'analyse pour mettre en circulation l'IPA afin qu'il soit utilisé dans la fabrication d'un FPD.

2. Annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs (annexe des EE - IPA) ou Tableau A

Les établissements étrangers se trouvent à votre [annexe des EE – IPA ou Tableau A](#) s'ils répondent aux critères suivants :

- On y fabrique ou emballe/étiquette des IPA non stériles et leurs composés intermédiaires.
- On y analyse des IPA non stériles et leurs composés intermédiaires. Cela ne comprend pas l'analyse relative à la mise en circulation des IPA non stériles lorsqu'on utilise les résultats de l'analyse pour mettre en circulation des IPA afin qu'ils soient utilisés dans la fabrication d'un FPD.

Date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF

Jusqu'au 21 juillet 2016, certains établissements étrangers étaient inscrits à l'annexe EE de votre LEPP avec une date d'échéance. Toutefois, la Date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF a remplacé cette date d'échéance. Il n'est plus nécessaire de soumettre de nouvelles preuves de conformité avec les BPF 250 jours avant la date d'expiration liée à l'établissement étranger. De fait, la nouvelle politique de Santé Canada, qui est entrée en vigueur le 21 juillet 2016, exige de soumettre une demande pour le maintien de l'établissement étranger à l'annexe EE de votre LEPP avant la date limite fixée.

Pour fixer cette date, Santé Canada utilise une approche axée sur le risque. On calcule souvent une période de quatre ans, à partir de la date à laquelle l'inspection est effectuée par l'autorité réglementaire ou qualifiée pour prouver la conformité avec les BPF. Santé Canada peut devancer ou reporter la date limite pour un EE en fonction de plusieurs facteurs, notamment :

- l'historique de conformité de l'établissement;
- la catégorie, le type et la forme posologique du médicament (définitions à [l'annexe A](#)).

Une date limite sera fixée dépendant de l'emplacement de l'établissement étranger et l'annexe qui s'y rattache (voir le [tableau 1.0 : attribution de dates limites pour le dépôt de nouvelles preuves](#) ci-dessous).

Accords de reconnaissance mutuelle (ARM)

Santé Canada est signataire de plusieurs ARM relatifs à des programmes de conformité avec les BPF des médicaments ou des produits médicaux. Les ARM sont conclus à la suite d'une évaluation conjointe des cadres de réglementation en place sur le territoire de chaque partenaire, aux fins d'établissement d'une équivalence. Comme une équivalence des programmes de conformité avec les BPF des partenaires au titre d'un ARM a été établie, Santé Canada acceptera le certificat de conformité (CC) comme preuve de conformité d'un établissement étranger avec les BPF.



Renseignements : Les IPA sont temporairement exclus des ARM puisque ce ne sont pas tous les partenaires au titre d'un ARM qui ont un programme de conformité avec les BPF des IPA ayant fait l'objet d'une évaluation afin de satisfaire aux exigences de l'ARM. À mesure que la portée des ARM évoluera pour inclure les IPA, [la liste des pays et des ARM](#) à jour (qui englobent les IPA) sera disponible en ligne.

Le [tableau 1.0](#) indique si une date limite pour le dépôt de nouvelles preuves exigées est fixée en fonction de l'emplacement de l'établissement étranger et de l'annexe qui s'y rattache. **Si aucune date limite n'est attribuée à un établissement étranger, vous n'avez pas à fournir de preuves de conformité avec les BPF plus récentes afin de conserver l'établissement étranger sur votre LEPP.**

Tableau 1.0 : Attribution de dates limites pour le dépôt de nouvelles preuves

Annexe de la LEPP (annexe des établissements étrangers ou annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs)	Emplacement de l'établissement étranger	Date limite attribuée (Oui/Non)
Annexe des EE	<ul style="list-style-type: none"> EE situé dans un pays participant à un ARM, pour les activités et les catégories de produits qui relèvent d'un ARM 	Non
Annexe des EE	<ul style="list-style-type: none"> EE situé dans un pays participant à un ARM, pour les activités et les catégories de produits qui ne relèvent pas d'un ARM EE qui n'est pas situé dans un pays participant à un ARM 	Oui
Annexe des EE – IPA/ Tableau A	<ul style="list-style-type: none"> Les IPA sont temporairement exclus de la portée de l'ARM. Par conséquent, l'emplacement des EE n'est pas applicable. 	Non

4.1 Annexe des établissements étrangers (annexe des EE)

En ce qui concerne l'inscription d'un établissement à votre annexe des EE, l'emplacement de l'établissement étranger dicte ce qu'il faut inclure dans votre demande et à quel moment elle doit être présentée à Santé Canada. Veuillez suivre les directives suivantes, selon la situation, pour les établissements :

- [situés dans un pays participant à un ARM \(pour les catégories de produits/activités qui relèvent d'un ARM\) \(voir la section 4.1.1\)](#)

- situés dans un pays participant à un ARM (pour les catégories de produit/activités qui ne relèvent pas d'un ARM) (voir la section 4.1.2)
- qui ne sont pas situés dans un pays participant à un ARM (voir la section 4.1.2)



Renseignements : Pour savoir si un établissement étranger que vous souhaitez ajouter à votre annexe des EE se trouve dans un pays participant à un ARM (et si la catégorie de produit et les activités relèvent de cette ARM), consultez la page suivante : [Accords de reconnaissance mutuels](#).

4.1.1 Établissements étrangers situés dans un pays participant à un ARM (pour les catégories de produits ou les activités qui relèvent d'un ARM)

Pour ajouter sur votre LEPP un établissement étranger situé dans un pays participant à un ARM (pour les catégories de produits et les activités qui relèvent d'un ARM), veuillez inclure les éléments suivants dans votre demande :

- Une lettre de présentation ([voir la section 5.1: lettre de présentation](#))
- Toutes les sections applicables du [Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques \(FRM-0033\)](#)



Astuce : Toutes les demandes doivent être présentées à l'adresse ELapplicationLE@hc-sc.gc.ca

Évaluation de Santé Canada

Lorsque votre demande aura été reçue, Santé Canada demandera directement au partenaire concerné au titre de l'ARM de fournir le certificat de conformité (CC). Lorsque Santé Canada demande un CC, plusieurs résultats peuvent se produire :

1. Le partenaire au titre de l'ARM fournit le CC à Santé Canada. Les renseignements du CC sont comparés à ceux que contient la demande. Cette comparaison comprend une vérification de la catégorie de produit, des formes posologiques et des activités (fabrication, emballage/ étiquetage, ou analyse) effectuées à l'établissement étranger. L'établissement étranger sera

ajouté à l'annexe des EE de votre LEPP. Vous recevrez un courriel et un supplément de l'annexe des EE, ou une annexe des EE modifiée pour toutes les activités et les catégories de médicaments (stériles ou non stériles) demandées qui sont couvertes par le CC.

Pour toutes les activités et les formes posologiques demandées qui ne sont pas couvertes par les CC, veuillez consulter la [section 4.1.2](#) du présent document pour obtenir des renseignements sur la façon de remplir une demande lorsqu'un établissement étranger est situé dans un pays participant à un ARM, mais que les catégories de produits ou les activités ne relèvent pas de cet ARM.

2. Le partenaire au titre de l'ARM informe Santé Canada qu'il est impossible de délivrer un CC car l'établissement étranger ne détient plus de permis, de licence ou aucune autre autorisation valide. Santé Canada vous en informera et vous dira que le traitement de votre demande ne peut se poursuivre.

Puisqu'une date limite n'est pas attribuée pour les établissements étrangers situés dans un pays participant à un ARM, dans le cas des activités et des catégories de produits qui relèvent de l'ARM, il n'est pas nécessaire de soumettre une demande pour conserver l'établissement étranger sur votre LEPP. Vous pouvez alors continuer à importer des médicaments de l'établissement étranger, sauf si on vous avise du contraire. Santé Canada continuera à demander des CC aux partenaires au titre de l'ARM pour confirmer que l'établissement étranger détient un CC valide.

Si le CC ne couvre plus toutes les activités et les formes posologiques, l'établissement étranger restera sur l'annexe des EE de votre LEPP, et vous recevrez un courriel auquel sera jointe une annexe des EE modifiée pour les activités et les catégories de médicaments (stériles ou non stériles) toujours couvertes par le CC.

Si l'établissement étranger ne détient plus de permis, de licence ou aucune autre autorisation valide, vous recevrez un courriel et une annexe des EE modifiée où l'établissement étranger aura été retiré.



Important : Conformément à l'article C.01A.015 du RAD, « [l']importateur d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée dans un bâtiment reconnu doit, sans délai, aviser le ministre si le manufacturier, l'emballer-étiqueteur ou l'analyste indiqué dans la licence d'établissement de l'importateur n'est plus titulaire du permis, de la licence ou de toute autre autorisation valide délivré par l'autorité réglementaire qui reconnaissait le bâtiment ».

Voir l'[annexe D](#) pour un résumé du processus de Santé Canada concernant l'ajout d'établissements étrangers à une LEPP.

4.1.2 Établissements étrangers situés dans un pays participant à un ARM (pour les catégories de produits ou les activités qui **ne relèvent pas** de l'ARM) ou établissements étrangers situés dans un pays qui ne participe pas à un ARM

Pour ajouter ou conserver dans votre LEPP un établissement étranger qui est situé dans un pays participant à un ARM (pour les catégories de produits ou les activités qui ne relèvent pas de l'ARM) ou un établissement étranger qui n'est pas situé dans un pays participant à un ARM, vous devez présenter une demande (lettre de présentation et FRM-0033), ainsi que les preuves recommandées de conformité avec les BPF (voir la [section 5 : preuves de conformité avec les BPF recommandées](#) pour obtenir des détails sur la façon de présenter les preuves recommandées de conformité avec les BPF).

Évaluation de Santé Canada

Lorsque vous ajoutez ou conservez un établissement étranger sur votre LEPP, dans les circonstances susmentionnées, l'exactitude et l'exhaustivité de votre demande (lettre de présentation et FRM-0033) feront l'objet d'une vérification, puis on fera l'évaluation préliminaire et l'évaluation des preuves de conformité avec les BPF.

Les preuves présentées feront l'objet d'une vérification lors de l'évaluation préliminaire, conformément aux exigences énoncées dans la [section 5](#) du présent document. Si des lacunes sont constatées lors de cette vérification, Santé Canada vous enverra une lettre précisant les renseignements manquants. Vous devez alors fournir chacun des renseignements manquants, en respectant les délais indiqués dans la demande. Si vous ne transmettez pas tous les renseignements demandés dans ces délais ou si les renseignements transmis sont incomplets ou inexacts, Santé Canada vous enverra une lettre de rejet précisant les raisons du rejet de la demande. Vous pourrez alors soumettre une nouvelle demande lorsque vous aurez reçu tous les renseignements nécessaires.

Si aucune lacune n'est constatée ou que toutes les lacunes sont éliminées, Santé Canada acceptera d'évaluer votre demande et les preuves de conformité avec les BPF, puis vous enverra un avis d'acceptation à l'étape de l'évaluation préliminaire.

Santé Canada évaluera les preuves de conformité avec les BPF afin de vérifier que les renseignements fournis démontrent la conformité de l'établissement étranger avec le titre 2 du

RAD. Il est possible que nous vous demandions de fournir des preuves supplémentaires (consultez la [section 5.6](#)) durant l'évaluation. Vous devrez fournir les preuves supplémentaires dans le délai indiqué dans la demande. Si vous ne fournissez pas une réponse complète ou si la réponse que vous fournissez est jugée insuffisante, vous pourriez recevoir une lettre de rejet précisant les raisons du rejet de la demande. Vous devrez alors soumettre une nouvelle demande lorsque vous aurez reçu tous les renseignements nécessaires.

À la suite de l'évaluation de Santé Canada des preuves de conformité avec les BPF, une des cotes suivantes sera attribuée à l'établissement étranger :

- **Conforme** – Cote attribuée lorsque les preuves sont jugées acceptables et qu'elles démontrent la conformité avec les BPF, conformément au titre 2 du RAD. L'EE sera ajouté ou conservé à l'annexe des établissements étrangers de votre LEPP.
- **Non conforme** – Cote attribuée lorsque les preuves ne sont pas jugées acceptables et qu'elles ne démontrent pas la conformité avec les BPF, conformément au titre 2 du RAD. L'établissement étranger ne sera pas ajouté à l'annexe EE de votre LEPP, ou en sera retiré.

Des conditions peuvent être ajoutées à votre LEPP lorsque d'autres éléments (comme l'historique de conformité de l'établissement étranger, le type de médicament, l'utilité médicale, la catégorie, la forme posologique ou les activités menées à l'établissement étranger) nécessitent une surveillance supplémentaire.



Important : Conformément à l'article C.01A.011, il incombe à l'importateur de respecter les conditions inscrites à la LEPP.

Santé Canada vous transmettra par courriel les résultats de l'évaluation et vous fournira un supplément de l'annexe des EE (ou une annexe modifiée).

À la suite de cette évaluation de Santé Canada, une date limite sera fixée. Vous avez la responsabilité de présenter une demande ainsi que les preuves de conformité avec les BPF à jour recommandées afin de conserver l'établissement étranger à l'annexe des EE de votre LEPP avant cette date.

Voir l'[annexe D](#) pour un résumé du processus de Santé Canada concernant l'ajout d'établissements étrangers à une LEPP.

4.2 Annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs (EE – IPA) ou Tableau A

Pour ajouter un établissement étranger (inscrit à l'annexe des EE – IPA ou au Tableau A) à votre LEPP, veuillez inclure les éléments suivants dans votre demande :

- une lettre de présentation;
- toutes les sections pertinentes du [Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques \(FRM-0033\)](#);
- un Tableau A dûment rempli.



Important : Vous ne devez pas ajouter un établissement étranger à votre LEPP (annexe des EE – IPA ou Tableau A) si vous n'avez pas de preuves de conformité avec les BPF qui démontrent la conformité de l'établissement étranger avec le titre 2 du RAD. Les preuves de conformité avec les BPF que vous indiquez au Tableau A doivent satisfaire aux exigences en matière de preuves soulignées à la [section 5](#) du présent document.

Pour conserver un établissement étranger à votre LEPP (Annexe des EE – IPA ou Tableau A), il n'est pas nécessaire de présenter une demande puisqu'aucune date limite n'est attribuée aux établissements étrangers figurant à votre annexe des EE – IPA ou Tableau A.

Évaluation de Santé Canada

Santé Canada évaluera votre demande et examinera l'exactitude ainsi que le caractère exhaustif des renseignements fournis dans le Tableau A (du FRM-0033). Si des lacunes sont constatées, Santé Canada vous enverra un avis précisant les renseignements manquants. Vous devez alors fournir chacun des renseignements manquants, en respectant les délais indiqués dans la demande. Si vous ne transmettez pas tous les renseignements demandés dans les délais ou si les renseignements transmis sont incomplets ou inexacts, Santé Canada vous enverra un avis de rejet de la demande précisant les raisons du rejet. Vous devrez alors soumettre une nouvelle demande lorsque vous aurez reçu tous les renseignements nécessaires.

Lorsque toutes les lacunes seront éliminées ou si aucune lacune n'est constatée, Santé Canada enverra un accusé de réception pour vous informer de l'acceptation de la demande, ainsi qu'une annexe des EE – IPA ou un Tableau A approuvé.

Santé Canada évalue les renseignements relatifs aux établissements étrangers qui fabriquent, emballent/étiquettent, ou analysent des IPA non stériles de façon continue. Pour effectuer cette évaluation, Santé Canada adopte une approche axée sur le risque pour sélectionner des établissements étrangers aux fins de l'évaluation des preuves à l'appui de la conformité avec les BPF. Cela comprend la prise en compte des facteurs suivants : le type de preuve de conformité avec les BPF (vérifications d'entreprise ou inspections effectuées par des autorités réglementaires ou qualifiées) disponible; et l'historique de conformité de l'établissement étranger. Santé Canada peut demander, à tout moment, que vous présentiez les preuves pour démontrer la conformité de l'établissement étranger avec les BPF.

Si vous recevez ce type de demande, veuillez suivre les directives fournies. Pour une telle demande, vous aurez généralement à fournir les éléments suivants :

- [une lettre de présentation](#);
- [le rapport d'inspection](#);
- [les mesures correctives, le cas échéant](#);
- [le dossier d'établissement](#).

Transmettez les renseignements demandés à l'adresse suivante : foreign_site_etranger@hc-sc.gc.ca.

Santé Canada évaluera les preuves selon le processus décrit à la [section 4.1.2](#). Aucune date limite n'est attribuée aux établissements étrangers inscrits à l'annexe des EE – IPA ou au Tableau A de votre LEPP. Au cours de l'évaluation des preuves de conformité avec les BPF, vous pouvez continuer à importer des médicaments de l'établissement étranger, sauf si on vous avise du contraire.

Voir l'[annexe D](#) pour un résumé du processus de Santé Canada concernant l'ajout d'établissements étrangers à une LEPP.

5. Preuves de conformité avec les BPF recommandées

Cette section présente les preuves de conformité avec les BPF qu'il est recommandé de fournir pour démontrer la conformité avec les BPF des établissements étrangers qui fabriquent, emballent/étiquettent, ou analysent des FPD ou des IPA pour vous.

Si les renseignements originaux ne sont pas disponibles dans aucune des langues officielles (français ou anglais), vous devez fournir une copie des renseignements originaux, une traduction

en anglais ou en français de ce document, ainsi qu'une attestation de l'exactitude de la traduction, signée par le traducteur agréé.

Comment soumettre des preuves à Santé Canada

Toutes les demandes (lettre de présentation et FRM-0033) doivent être soumises à Santé Canada par l'importateur canadien. Les preuves de conformité avec les BPF recommandées pour soutenir une demande devraient également être soumises par l'importateur. Cependant, les importateurs pourraient ne pas être capables de soumettre certaines de ces preuves recommandées. Dans un tel cas, Santé Canada acceptera les preuves soumises directement par l'établissement étranger selon les conditions suivantes :

- Les preuves doivent être soumises après que l'importateur a présenté une demande (lettre de présentation et FRM-0033) et reçu un numéro de suivi de la demande sous forme d'accusé de réception de l'Unité des licences d'établissement.
- Les preuves doivent être soumises à l'Unité des licences d'établissement (ELapplicationLE@hc-sc.gc.ca), et doivent indiquer clairement le numéro de suivi de la demande.

Les preuves soumises sans le numéro de suivi de la demande ou au mauvais endroit ne seront pas acceptées et peuvent mener au rejet de la demande. L'importateur a la responsabilité de s'assurer que Santé Canada reçoit une demande complète ainsi que toutes les preuves de conformité avec les BPF.

Lettre d'autorisation – Preuve déjà soumise à Santé Canada

Dans certains cas, les preuves de conformité avec les BPF demandées pour soutenir votre demande peuvent déjà avoir été soumises à Santé Canada dans le cadre d'une demande présentée par un autre importateur ou par l'établissement étranger. Dans ces cas, Santé Canada acceptera la lettre d'autorisation de la partie (importateur ou établissement étranger) qui a déjà soumis ces documents. Cela vous permettra de faire mention des preuves de conformité avec les BPF qui soutiennent votre demande. La lettre d'autorisation doit être présentée avec votre demande (lettre de présentation et FRM-0033) uniquement dans les conditions suivantes :

- La lettre d'autorisation a été délivrée par l'établissement étranger directement à un importateur (cela n'est applicable que si l'établissement étranger a soumis directement les preuves à Santé Canada);
- La lettre d'autorisation a été délivrée par un importateur à un autre importateur (cela n'est applicable que si l'importateur qui a fourni la lettre l'autorisation a soumis les preuves directement à Santé Canada);

- La lettre d'autorisation doit faire référence à un rapport d'inspection qui couvre les activités et les formes posologiques pour lesquelles vous présentez une demande.

Si les conditions énumérées ci-dessus sont satisfaites, la lettre d'autorisation doit respecter les exigences suivantes :

- elle doit figurer sur du papier à en-tête de l'entreprise de délivrance;
- elle doit clairement indiquer que l'autorisation est fournie à Santé Canada;
- elle doit clairement indiquer le nom et l'adresse de l'établissement étranger;
- elle doit préciser de quels documents fournis à titre de preuves de conformité avec les BPF il est question (cela doit comprendre la date de l'inspection);
- elle doit être signée et datée (bloc-signature complet y compris le courriel);
- elle doit démontrer que les preuves de conformité avec les BPF ont déjà été soumises à Santé Canada (c.-à-d. le numéro de suivi de la demande, la copie de l'accusé de réception de la demande ou l'avis d'acceptation à l'étape de l'évaluation préliminaire).



Important : Même si Santé Canada peut accepter des preuves soumises directement par l'établissement étranger, il est important pour les importateurs de continuer de respecter les exigences qui s'appliquent à eux, conformément au RAD. Santé Canada recommande fortement que les ententes écrites conclues entre les importateurs et les établissements étrangers comprennent des dispositions garantissant que les importateurs pourront respecter leurs obligations réglementaires, y compris des dispositions qui obligent les établissements étrangers à fournir aux importateurs les renseignements nécessaires pour démontrer leur conformité avec les exigences réglementaires canadiennes.

5.1 Lettre de présentation

Une lettre de présentation doit accompagner chaque demande. Toutes les lettres de présentation doivent contenir les renseignements suivants :

- une justification de la demande et ce qu'elle comprend;
- un renvoi à toute correspondance antérieure avec Santé Canada, le cas échéant;
- un numéro de licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP).

5.2 Formulaire FRM-0033

Avant de soumettre votre demande à Santé Canada, vous devez remplir, de façon adéquate, toutes les sections applicables du [Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques \(FRM-0033\)](#).

5.3 Rapport d'inspection

Santé Canada acceptera le rapport d'inspection définitif le plus récent (c.-à-d. rédigé au cours des trois dernières années), signé et délivré par :

- Santé Canada (Avis de fin d'inspection);
- Une autorité réglementaire (définition à l'annexe A);
- Une autorité qualifiée (définition à l'annexe A);
- L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) – applicable aux établissements étrangers figurant à l'annexe des EE – IPA ou au Tableau A;
- La Direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé (EDQM) – applicable aux établissements étrangers figurant à l'annexe des EE – IPA ou au Tableau A;
- Un vérificateur institutionnel ou externe ([section 5.3.1](#))



Astuce : Si vous soumettez une lettre de présentation avec un rapport d'évaluation de Santé Canada (Avis de fin d'inspection) en tant que preuve de conformité d'un établissement étranger avec les BPF, aucune des autres preuves recommandées ne devrait être soumise.

Le rapport d'inspection doit porter sur les activités et les formes posologiques pour lesquelles vous présentez une demande. S'il existe plusieurs rapports d'inspection pour un établissement étranger rédigés par diverses autorités réglementaires ou qualifiées, vous devez soumettre le rapport d'inspection applicable le plus récent qui porte sur toutes les activités et les formes posologiques pour lesquelles vous présentez une demande.



Renseignements : Une évaluation sur place effectuée par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques n'est pas jugée suffisante à elle seule pour prouver la conformité d'un établissement étranger avec les BPF, car cette évaluation ne vise pas à répondre à toutes les exigences établies au titre 2 de la partie C du RAD.

5.3.1 Vérification de consultant ou d'entreprise

S'il est impossible d'obtenir des rapports d'inspection rédigés par des autorités réglementaires ou qualifiées, vous pouvez soumettre un rapport de vérification de consultant ou d'entreprise à Santé Canada afin de prouver la conformité avec les BPF des établissements étrangers qui fabriquent des produits pharmaceutiques (FPD ou IPA), mais **seulement** pour les activités ou catégories de produits suivantes :

- fabrication, emballage/étiquetage, ou analyse de médicaments en vente libre;
- fabrication, emballage/étiquetage, ou analyse de gaz médicaux;
- fabrication, emballage/étiquetage, ou analyse de médicaments de spécialité médicale;
- stérilisation de matériel d'emballage de médicaments qui sera rempli dans des conditions aseptiques sans stérilisation terminale.

Un formulaire de Santé Canada intitulé « [Bonnes pratiques de fabrication – Formulaire de rapport d'audit \(FRM-0211\)](#) » est disponible, et vous pouvez l'utiliser pour vous assurer que toutes les exigences canadiennes relatives aux BPF sont évaluées. L'utilisation de ce modèle est fortement recommandée puisqu'elle peut faciliter l'évaluation de Santé Canada.



Important : Un rapport de la vérification effectuée par l'établissement étranger ne constitue pas une preuve de conformité avec les BPF acceptable.

Veillez à ce que les éléments suivants soient joints au rapport de vérification de consultant ou d'entreprise dans le cadre de votre demande :

- Une justification de la soumission d'un rapport de vérification de consultant ou d'entreprise (inclure ce renseignement dans votre lettre de présentation) ;
- Le curriculum vitae de toutes les personnes qui effectuent la vérification, indiquant clairement leurs titres de compétence et leur expérience (elles doivent posséder une expérience et des connaissances relatives aux BPF canadiennes – consultez les exigences réglementaires pour le personnel, à l'article C.02.006 des [Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) \[GUI-0001\]](#)) ;
- Toutes les lacunes constatées durant la vérification doivent être classées en fonction des risques qu'elles représentent, selon le document [Classification des observations liées aux Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) en fonction du risque \(GUI-0023\)](#) (Santé Canada examinera la classification des lacunes) ;

- Le rapport de vérification, signé et daté par le vérificateur ;
- Si un rapport d'inspection rédigé par une autorité réglementaire ou qualifiée réalisé il y a plus de trois ans est disponible, ce rapport devrait accompagner le rapport du consultant ou de l'entreprise.



Important : Si les deux dernières demandes relatives à un établissement étranger étaient fondées sur une vérification effectuée par une entreprise ou un consultant, Santé Canada peut décider que l'établissement doit faire l'objet d'une évaluation sur place. Veuillez vous reporter à la [section 7: évaluation sur place d'un établissement étranger réalisée par Santé Canada](#) pour obtenir des renseignements sur les évaluations sur place d'établissements étrangers effectuées par Santé Canada.

5.4 Mesures correctives

Veillez soumettre une copie des mesures correctives prises à la suite de l'inspection, signée par un représentant officiel de l'établissement étranger.

Si vous soumettez un rapport de vérification d'entreprise ou de consultant, vous devez fournir les documents qui indiquent que le vérificateur a examiné les mesures correctives de l'entreprise et les a jugées acceptables.

5.5 Dossier d'établissement

Veillez soumettre une copie du dossier d'établissement (DE) ou du dossier de référence de l'établissement (DRE) le plus récent, signé et daté, pour les établissements étrangers qui fabriquent, emballent/étiquettent, ou analysent des FPD ou des IPA. Dans le cas où ni un DE ni un DRE n'est disponible, vous pouvez soumettre un document équivalent qui satisfait aux exigences soulignées dans le document [PIC/S Annexe 1 : Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement](#).

Un manuel de la qualité peut être présenté pour les établissements étrangers qui ne procèdent qu'aux analyses, au suremballage ou à la stérilisation du matériel d'emballage.

5.6 Autres preuves

Santé Canada peut vous demander de fournir d'autres preuves au cours de l'évaluation. Vous devez fournir ces preuves supplémentaires dans les délais précisés dans la demande. Si les preuves ne sont pas disponibles, vous devez fournir une justification écrite pour expliquer l'absence des preuves.

Voici quelques exemples d'autres preuves pouvant être demandées : des procédures d'opération normalisées (PON), des ententes écrites en matière de qualité et des annexes ou des appendices dont il est question dans la réponse portant sur les mesures correctives.



Important : Il incombe à l'importateur de conserver toutes les preuves de la conformité des EE avec les BPF de ses locaux au Canada (conformément aux articles C.02.012 et C.02.020 à C.02.024 du RAD).

6. Demander une prolongation de la date limite pour le dépôt des nouvelles preuves exigées

Dans certaines circonstances, vous pouvez soumettre une demande de la date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF, par exemple :

- Une inspection effectuée par une autorité réglementaire ou qualifiée a eu lieu, mais le rapport d'inspection tarde à être publié.
- Une inspection effectuée par une autorité réglementaire ou qualifiée est attendue ou prévue.

Votre demande de prolongation doit être présentée avant votre date limite fixée. Aucune prolongation ne sera accordée pour les demandes soumises après cette date. Votre demande doit être accompagnée des éléments suivants :

- une lettre de présentation;
- toutes les sections applicables du [Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques \(FRM-0033\)](#).



Astuce : Toutes les demandes doivent être présentées à l'adresse ELapplicationLE@hc-sc.gc.ca

La lettre de présentation qui accompagne votre demande doit aussi inclure les renseignements suivants :

- la raison de la demande de prolongation;
- les dates de toutes les inspections récentes (effectuées au cours des quatre dernières années) et les détails de toutes les inspections prévues par une autorité réglementaire ou qualifiée;
- une déclaration affirmant que l'établissement étranger n'a pas fait l'objet d'inspections récentes qui ont entraîné des observations critiques ou l'attribution d'une cote de non-conformité ou d'inadmissibilité;
- une déclaration indiquant si des changements se sont produits en ce qui concerne la gestion de l'assurance de la qualité, l'équipement ou les processus de fabrication depuis la plus récente inspection effectuée par une autorité réglementaire ou qualifiée (fournir tout document pertinent).

Évaluation de Santé Canada

Santé Canada évaluera votre demande de report de la date limite. Aussi longtemps qu'une demande est en cours d'évaluation, sauf indication contraire, l'établissement étranger continuera d'être considéré comme respectant les BPF, et vous pourrez continuer d'importer des médicaments de celui-ci conformément à votre LEPP et au RAD. L'évaluation reposera sur les facteurs suivants :

- l'historique de conformité de l'établissement étranger;
- le rapport d'inspection le plus récent, qui comprend les renseignements suivants :
 - la date
 - le résultat
 - les observations répétées
- tout changement considérable, depuis la dernière inspection, touchant les éléments suivants :
 - la gestion de l'assurance de la qualité (AQ)
 - les procédés de fabrication
 - l'équipement

- le type de médicament;
- les activités requérant une licence menées dans l'établissement étranger.

L'évaluation de Santé Canada mènera à l'un des deux résultats suivants :

1. **Prolongation accordée** – Santé Canada a déterminé que les renseignements fournis justifient une prolongation de la date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF. Ce résultat vous sera communiqué par courriel, et un supplément de l'annexe des EE sera délivré avec la nouvelle date limite. Par conséquent, vous pouvez continuer à importer de l'établissement étranger jusqu'à cette date. Toutefois, vous devrez soumettre une demande à Santé Canada dès que le rapport d'inspection devient disponible, quelle que soit la nouvelle date limite.
2. **Prolongation refusée** – Santé Canada a déterminé que les renseignements fournis ne justifient pas une prolongation de la date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF. Ce résultat vous sera communiqué dans un courriel précisant les motifs qui justifient le refus d'accorder une prolongation. L'établissement étranger pourrait être retiré de l'annexe des EE de votre LEPP. Dans ce cas, vous n'êtes plus autorisé à importer de cet établissement.



Important : Santé Canada peut annuler un report de la date limite, ou modifier une date limite déjà attribuée, si Santé Canada a des motifs raisonnables de croire que les activités qui se déroulent à l'établissement étranger ne sont pas conformes aux exigences BPF. Santé Canada vous en avisera et accordera un délai avant d'annuler la prolongation, sauf dans les circonstances où la santé et la sécurité des consommateurs peuvent être compromises et que des mesures immédiates sont nécessaires.

7. Évaluation sur place d'un établissement étranger réalisée par Santé Canada

Vous pouvez soumettre une demande afin que Santé Canada effectue une évaluation sur place d'un établissement étranger. Votre demande doit comprendre les documents suivants :

- une lettre de présentation;
- le formulaire [Bonnes pratiques de fabrication - Formulaire de demande d'inspection d'un site étranger \(FRM-0213\)](#) dûment rempli.



Astuce : Veuillez présenter votre demande à l'adresse ELapplicationLE@hc-sc.gc.ca

Santé Canada vous fera parvenir un accusé de réception par courriel dans le mois suivant la date de réception de votre demande.

Évaluation de Santé Canada

Après avoir reçu votre demande, Santé Canada évaluera les renseignements fournis dans la lettre de présentation et dans le FRM-0213. Santé Canada pourrait demander des précisions pendant l'évaluation. Veuillez envoyer votre réponse directement à la personne ou à l'adresse indiquée dans la demande, dans les délais précisés.

L'évaluation reposera sur ce qui suit :

- toutes les activités requérant une licence menées par l'établissement étranger;
- toutes les catégories de médicaments et toutes les formes posologiques fabriquées par l'établissement étranger;
- les renseignements au sujet du médicament fabriqué par l'établissement étranger (le type de produit, la catégorie du produit, la forme posologique du produit ou l'utilité médicale du produit);
- l'historique de conformité de l'établissement étranger;
- l'éventualité qu'une autre autorité réglementaire ou qualifiée effectue une inspection de l'établissement étranger.

L'évaluation de Santé Canada est habituellement menée dans le mois suivant la date de l'accusé de réception, mais elle peut être retardée si les réponses aux demandes de précision ne sont pas reçues rapidement ou pour d'autres raisons.

L'évaluation de Santé Canada mènera à l'un des deux résultats suivants :

1. **Décision de mener une évaluation** – À la suite de son évaluation, Santé Canada a déterminé qu'une évaluation sur place sera réalisée. Santé Canada enverra alors un courriel pour vous aviser qu'un inspecteur communiquera avec vous afin de fixer la date de l'inspection et de prendre les dispositions nécessaires relatives aux documents à préparer, au contrat et à la logistique.

2. **Décision de ne pas mener une évaluation** – À la suite de son évaluation, Santé Canada a déterminé qu'aucune évaluation sur place ne sera réalisée pour le moment. Santé Canada enverra un courriel pour vous aviser du rejet de votre demande et vous fournir des directives supplémentaires.

Dans l'éventualité où une évaluation sur place est menée, deux résultats sont possibles :

- Si l'évaluation sur place entraîne une **cote de conformité**, l'établissement étranger sera ajouté ou conservé à l'annexe des EE ou à l'annexe des EE – IPA de la LEPP.
- Si l'évaluation sur place entraîne une **cote de non-conformité**, l'établissement étranger ne sera pas ajouté à l'annexe des EE ni à l'annexe des EE-IPA de votre LEPP ou en sera retiré.

Des conditions peuvent être ajoutées à votre LEPP lorsque d'autres éléments (comme l'historique de conformité de l'établissement étranger, le type de médicaments, la nécessité médicale, la catégorie, la forme posologique ou les activités menées à l'établissement étranger) nécessitent une surveillance supplémentaire.



Renseignements : Santé Canada évalue les renseignements relatifs aux établissements étrangers de façon continue et utilise une approche axée sur le risque pour sélectionner de façon proactive les établissements étrangers qui feront l'objet d'une évaluation sur place. Pour ce faire, elle tient notamment compte de ce qui suit :

1. le type de preuves de conformité avec les BPF disponibles (vérification d'entreprise ou inspection effectuée par une autorité qualifiée ou réglementaire);
2. historique de conformité des établissements étrangers;
3. possibilité de réaliser une inspection commune avec une autre autorité qualifiée ou réglementaire;
4. la nécessité médicale du produit pharmaceutique;
5. les établissements étrangers qui ne disposent d'aucune preuve de conformité avec les BPF et qui ne sont plus admissibles à un report de la date limite pour présenter les nouvelles preuves de BPF.

Si l'établissement étranger choisi figure sur l'annexe des EE ou l'annexe des EE – IPA de votre LEPP, nous communiquerons avec vous et vous informerons de notre intention de réaliser une évaluation sur place de la conformité avec les BPF. Votre acceptation de cette évaluation sera demandée.

Annexes

Annexe A – Glossaire

Acronymes

ARM : Accord de reconnaissance mutuelle

Annexe des EE-IPA : Annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs

Annexe des EE : Annexe des établissements étrangers

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

C : Conforme

CC : Certificat de conformité

DE : Dossier d'établissement

DIN : Numéro d'identification du médicament

DRE : Dossier de référence de l'établissement

EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament

EE : Établissement étranger

FPD : Forme posologique définitive

IPA : Ingrédient pharmaceutique actif

LA : Lettre d'autorisation

LAD : *Loi sur les aliments et drogues*

LEPP : Licence d'établissement de produits pharmaceutiques

NC : Non-conforme

OMS : Organisation mondiale de la santé

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

PIV: Produit intermédiaire en vrac

PON: Procédure opérationnelle normalisée

RAD : Règlements sur les aliments et drogues

Termes



Renseignements : Les définitions qui suivent expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans le présent document. En cas de conflit avec la définition de la [Loi sur les aliments et drogues](#) ou la définition du [Règlement sur les aliments et drogues](#), la définition de la Loi ou du Règlement prévaut.

Accusé de réception – Un document délivré par Santé Canada une fois que la demande est reçue et acceptée.

Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) – « Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. » (RAD C.01A.001)

Analyser – Exécuter les analyses, y compris tous les examens, les évaluations et les analyses, conformément au titre 2 du RAD.

Annexe des établissements étrangers – Liste des établissements étrangers qui figurent dans une LEPP et qui ont fait l'objet d'une évaluation de Santé Canada au terme de laquelle ils ont été jugés conformes aux titres 2 à 4 du RAD.

Annexe des établissements étrangers – ingrédients pharmaceutiques actifs (annexe des EE - IPA) – Une liste des établissements étrangers qui fabriquent des IPA non stériles. Cette annexe fait partie de la licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP).

Autorité qualifiée – Un membre du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).

Autorité réglementaire – Organisme public ou autre entité, dans un pays participant à un ARM, qui est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant de sa compétence satisfassent aux exigences légales (RAD C.01A.001).

Avis d'acceptation à l'étape de l'évaluation préliminaire – Un document délivré par Santé Canada une fois que les preuves de conformité avec les BPF soumises avec une demande ont été jugées acceptables aux fins d'examen conformément aux exigences relatives aux preuves de conformité avec les BPF contenues dans le GUI-0080.

Catégorie de produit – Aux fins du présent guide, comprend les ingrédients pharmaceutiques, les ingrédients actifs, les vaccins, les produits biologiques, les produits radiopharmaceutiques, les médicaments contrôlés et narcotiques, ou toute autre catégorie de produit désignée par le Ministre.

Certificat de conformité (CC) – Certificat délivré par une autorité réglementaire attestant la conformité avec les BPF d'un établissement reconnu dans ce pays. Au Canada, le CC est délivré par Santé Canada.

Conforme (C) – Au moment de l'évaluation, l'établissement étranger a démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et à son règlement d'application. Une cote C ne signifie pas qu'il n'y a pas d'observations ou qu'aucune mesure corrective n'est requise.

Composé intermédiaire d'un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) – Une matière (isolée ou non) produite pendant les étapes du traitement d'un IPA qui doit subir d'autres changements moléculaires ou être purifiée avant de devenir un IPA.

Composé intermédiaire d'une forme posologique définitive (FPD) – Tout mélange physique de deux ingrédients (p. ex. ingrédient actif, antioxydant, agent de préservation, agent de remplissage, liant, solvant, etc.) qui sont d'abord ajoutés au lot d'une drogue qu'on fabrique, avant l'étape de la forme posologique. Les composés intermédiaires partiellement traités d'un produit pharmaceutique, les drogues semi-finies ou les drogues en vrac sont des exemples de composés intermédiaires d'une forme posologique.

Date limite pour le dépôt des nouvelles preuves exigées – La date à laquelle les nouvelles preuves doivent parvenir à Santé Canada, dans le cadre d'une demande de conservation d'un EE à la LEPP.

Drogue – Toute substance ou tout mélange de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés, fabriqués ou préparés.

(Article 2 de la Loi sur les aliments et drogues)

Aux titres 1A et 2 du Règlement sur les aliments et drogues, le terme « drogue » n'inclut pas un prémélange dilué de drogues, ni un aliment médicamenté au sens où le définit le paragraphe 2(1) du Règlement de 1983 sur les aliments du bétail, ni une drogue utilisée uniquement aux fins d'une étude expérimentale conformément à un certificat délivré aux termes de l'article C.08.015 (C.01A.001 (2)).

Emballer/étiqueter – « Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (RAD C.01A.001) Cela comprend le réemballage/le réétiquetage des drogues préalablement emballées/étiquetées.

Entente écrite – Un document officiel signé par des parties (p.ex. le détenteur canadien de la LEPP et le fournisseur), qui définit les responsabilités et les tâches de chaque partie en ce qui concerne tous les aspects de la qualité d'un médicament. Pour plus de renseignements sur le contenu d'une entente écrite, veuillez-vous reporter au [GUI-0001](#)).

Établissement étranger (EE) – Établissement à l'extérieur du Canada dans lequel on mène les activités suivantes, qui requièrent une licence : fabrication, emballage/étiquetage, ou analyse.

Forme posologique – Drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles (sous réserve de la définition du RAD).

Fabriquer – Préparer et conserver une drogue en vue de la vendre (RAD C.01A.001). Cette définition s'applique aux titres 1A, 2, 3 et 4 du Règlement sur les aliments et drogues.

Gaz médical – « Tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue. » (RAD C.02.002) (voir le [GUI-0031](#))

Historique de conformité – L'historique de conformité d'un EE avec les bonnes pratiques de fabrication, conformément aux exigences législatives ou réglementaires.

Ingrédient actif – Drogue qui, lorsqu'elle est utilisée comme matière première dans la manufacture d'une drogue sous forme posologique, lui confère les effets recherchés. (RAD C.01A.001)

Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) – Ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'un produit pharmaceutique. (RAD C.01A.001)

Remarque: Aux fins des présentes lignes directrices, cette définition comprend également un ingrédient actif qui est utilisé dans la fabrication d'un médicament d'origine non biologique et qui figure à l'annexe C de la Loi.

Ingrédient pharmaceutique actif atypique – Ingrédient actif utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques à usage humain, qui est aussi présentement utilisé comme excipient pharmaceutique ou comme ingrédient dans des produits de santé naturels (PSN), des aliments ou des cosmétiques et qui répond à des normes reconnues, autres que les BPF.

Lettre d'autorisation (LA) – Une lettre écrite et signée par la partie qui a soumis les documents relatifs aux preuves de conformité avec les BPF permettant à Santé Canada d'avoir accès aux preuves au nom de l'importateur.

Licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP) – Licence délivrée à une personne au Canada pour effectuer des activités requérant une licence dans un bâtiment que l'on a inspecté et que l'on a jugé conforme aux exigences des titres 2, 3 et 4 du Règlement sur les aliments et drogues.

Médicament – Toute substance ou tout mélange de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;

b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;

c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés, fabriqués ou préparés.

(Article 2 de la Loi sur les aliments et drogues)

Aux titres 1A et 2 du Règlement sur les aliments et drogues, le terme « drogue » n'inclut pas un prémélange dilué de drogues, ni un aliment médicamenté au sens où le définit le paragraphe 2(1) du Règlement de 1983 sur les aliments du bétail, ni une drogue utilisée uniquement aux fins d'une étude expérimentale conformément à un certificat délivré aux termes de l'article C.08.015 (C.01A.001 (2)).

Médicament en vente libre (MVL) – Drogue sans ordonnance qui doit tout de même être visée par une autorisation de mise en marché.

Médicament de spécialité médicale – Médicament qui selon la législation fédérale ne requiert pas d'ordonnance, mais qui est généralement prescrit par un praticien médical, p. ex. la nitroglycérine.

Mesures correctives – Mesures prises par la partie réglementée afin d'éliminer les lacunes indiquées (non-conformité à la loi) et d'empêcher leur répétition.

Non conforme (NC) – Au moment de l'évaluation, l'établissement étranger n'a pas démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et à son règlement d'application.

Numéro d'identification du médicament (DIN) – Le numéro d'identification d'un médicament (DIN) est un numéro de huit chiffres généré par un ordinateur qui est attribué par Santé Canada avant la commercialisation d'un produit au Canada. Le DIN est unique et sert à identifier tous les médicaments vendus dans une forme posologique. Il est inscrit sur l'étiquette d'un médicament sur ordonnance ou d'un médicament en vente libre qui a été évalué et approuvé pour la vente au Canada. Un DIN représente les caractéristiques du produit : le fabricant, le nom du produit, les ingrédients actifs et leur force, la forme posologique et la voie d'administration.

Observation critique – Observation d'une déviation critique par rapport au Règlement sur les aliments et drogues décrivant une situation qui pourrait donner lieu à un risque immédiat ou latent pour la santé en raison de l'absence ou de l'insuffisance de renseignements sur l'innocuité d'un médicament. Les observations relatives à une fraude, à une déclaration trompeuse ou à une falsification des données en vertu du Règlement sur les aliments et drogues sont également considérées critiques.

Pays partenaire au titre d'un accord de reconnaissance mutuelle – Un pays qui participe à un accord de reconnaissance mutuelle avec le Canada. (RAD C.01A.001)

Produit intermédiaire en vrac (PIV) – Ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'une drogue d'origine biologique visée à l'annexe C de la Loi ou d'une drogue visée à l'annexe D de la Loi. (RAD C.01A.001)

Type de produit – Aux fins du présent document d'orientation :

- Stérile : ordonnance, MVL, vétérinaire, catégorie IV
- Non stérile : ordonnance, MVL, gaz médical, vétérinaire, catégorie IV

Annexe B – Références

Lois et règlements

Règlement sur les aliments et drogues

laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/

Loi sur les aliments et drogues

laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/

Loi réglementant certaines drogues et autres substances

laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-38.8/

Formulaires

Formulaire et instructions pour la licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques (FRM-0033)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/formulaires/instructions-licence-etablissement-produits-pharmaceutiques-0033.html>

Bonnes pratiques de fabrication – Formulaire de rapport d'audit (FRM-0211)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/formulaires/formulaire-rapport-audit-0211.html>

Bonnes pratiques de fabrication – Formulaire de demande d'inspection d'un site étranger (FRM-0213)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/formulaires/formulaire-demande-inspection-site-etrange-0213.html>

Bonnes pratiques de fabrication

Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) – (GUI-0104)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/lignes-directrices-ingredients-pharmaceutiques-actifs-0104.html>

[Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) – édition 2009, version 2 \(GUI-0001\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bonnes-pratique-fabrication-edition-2009-version-2-0001.html>

[Classification des observations liées aux Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) en fonction du risque \(GUI-0023\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/classification-observations-liees-fonction-risque-0023.html>

Autres documents connexes

[Politique de conformité et d'application \(POL-0001\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-conformite-application-0001.html>

[Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement \(GUI-0002\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/document-orientation-licences-etablissement-prix-payer-licences-etablissement-0002.html>

[Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé – Le 1^{er} août 2000](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/rapports-publications/direction-generale-produits-sante-aliments/cadre-decisionnel-sante-canada-determination-evaluation-gestion-risques-sante.html>

[Accords de reconnaissance mutuelle](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/international/accords-reconnaissance-mutuelle.html>

Lignes directrices internationales

[Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme](#)

picscheme.org

[PIC/S Annexe 1 : Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/annexe-1-notes-explicatives-intention-industrie-presentation-etablissement.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/annexe-1-notes-explicatives-intention-industrie-presentation-etablissement.html>

[Direction européenne de la qualité du médicament \(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare\)](https://www.edqm.eu/fr)

<https://www.edqm.eu/fr>

Annexe C – Questions et réponses

Voici des questions de membres de l'industrie et les réponses de Santé Canada.

1. **Que dois-je faire si aucune nouvelle preuve n'est disponible à la date limite pour le dépôt des nouvelles preuves exigées?**

Vous pouvez soumettre une demande pour que Santé Canada effectue une l'évaluation sur place. Vous pouvez également soumettre une demande de prolongation de la date limite si une inspection effectuée par une autorité réglementaire ou qualifiée a eu lieu, mais que le rapport d'inspection tarde à être publié, ou si une inspection effectuée par une autorité réglementaire ou qualifiée est prévue.

2. **Un certificat de conformité (CC) avec les BPF délivré par un pays participant à un ARM pour un EE qui n'est pas situé sur son territoire constitue-t-il une preuve suffisante pour que Santé Canada effectue son évaluation?**

Non. Un CC délivré par un pays participant à un ARM pour un établissement étranger situé à l'extérieur de son territoire ne constitue pas une preuve suffisante. Toutefois, une copie du CC peut être jointe au rapport d'inspection complet.

3. **Santé Canada mènera-t-il une inspection sur place d'un EE à la demande d'un promoteur, afin d'appuyer la conformité avec les BPF pour une nouvelle présentation de médicament?**

Oui. Santé Canada étudiera la possibilité de mener une inspection sur place d'un établissement étranger afin de prouver la conformité avec les BPF et d'appuyer une nouvelle présentation de médicament. Santé Canada évaluera la nécessité d'une inspection sur place, conformément aux directives énoncées dans la section 7 du présent document.

4. **Pourquoi les EE qui fabriquent des IPA stériles sont-ils inscrits à l'annexe des établissements étrangers et non à l'annexe des EE – IPA de la LEPP?**

L'annexe des EE d'une LEPP comprend tous les établissements étrangers qui fabriquent des formes posologiques définitives (FPD). Comme la stérilisation d'IPA (une stérilisation non terminale) est considérée comme une étape de la fabrication des FPD, les établissements qui fabriquent des IPA stériles sont inscrits à l'annexe des EE.

5. **Les preuves de conformité avec les BPF sont-elles seulement exigées pour les établissements étrangers qui fabriquent, emballent ou analysent des IPA qui sont importés directement, ou est-ce aussi le cas pour les établissements qui traitent des IPA utilisés par des tiers qui fabriquent, emballent ou analysent des FPD?**

Les preuves doivent être disponibles pour tous les établissements qui participent à la fabrication de l'IPA, et non seulement pour celui où se déroule la dernière étape. Les établissements étrangers traitant des IPA utilisés par un tiers fabricant des FPD doivent figurer au Tableau A. Des preuves acceptables de la conformité avec les BPF doivent aussi être disponibles pour les EE traitant des IPA utilisés pour la fabrication, l'emballage/ l'étiquetage, et l'analyse de FPD par un tiers.

Comme il est énoncé dans l'article C.02.003 du [Règlement sur les aliments et drogues](#), aucun importateur ne doit vendre un médicament, sauf si ce médicament a été fabriqué, emballé/étiqueté, ou analysé et entreposé conformément au titre 2 du Règlement (exigences relatives aux BPF). De plus, comme il est mentionné à l'article C.02.003.3, aucune personne ne doit utiliser un ingrédient actif dans la manufacture d'un médicament, sauf si cet ingrédient actif est fabriqué, emballé/étiqueté, ou analysé et entreposé conformément aux exigences relatives aux BPF.

6. Existe-t-il des médicaments vétérinaires biologiques?

Oui, il existe des médicaments vétérinaires qui sont biologiques. Le terme « vétérinaire biologique » s'applique aux vaccins vétérinaires et à quelques classes d'immunomodulateurs qui relèvent du Centre canadien des produits biologiques vétérinaires de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. L'expression « médicament vétérinaire biologique » englobe tous les autres produits visés par le présent document.

7. Les résultats de l'évaluation de la conformité des établissements étrangers avec les BPF sont-ils accessibles au public?

En tant qu'organisme de réglementation, Santé Canada joue un rôle important dans la protection de la santé et de la sécurité des Canadiens et s'engage à faire preuve d'une plus grande ouverture et transparence en vue d'accroître la confiance du public à l'égard de nos décisions réglementaires. Par conséquent, les derniers résultats des inspections des médicaments et des produits de santé réalisées par Santé Canada sont publiés sur le site de la [Base de données relatives aux inspections des médicaments et des produits de santé](#).

Annexe D – Diagramme du processus de Santé Canada

Ce diagramme illustre le processus d'ajout d'établissements étrangers aux LEPP, en fonction de la situation, de Santé Canada.

