



## **LIGNE DIRECTRICE**

Utilisation de certificats de conformité à titre d'information  
à l'appui des présentations de drogue

Publication autorisée par la  
ministre de la Santé

Date d'adoption	2017/08/21
Date d'entrée en vigueur	2017/08/21

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: center;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée en matière de gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments;</li> <li>• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
---	---

© Ministre de Services publics et Services gouvernementaux Canada, 2017

**Also available in English under the title:** *Guidance Document: Use of Certificates of Suitability as supporting information in Drug Submissions*

## AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles aident également le personnel à appliquer les mandats et objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Il y a un corollaire à ce qui précède : il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

## REGISTRE DES CHANGEMENTS DU DOCUMENT

<b>Version</b>	Utilisation de certificats de conformité à titre d'information à l'appui des présentations de drogue (2017)	<b>En remplacement de</b>	Utilisation de certificats de conformité à titre d'information à l'appui des présentations de drogue (janvier 2017)
<b>Date</b>	Le 21 août 2017	<b>Date</b>	Le 31 janvier 2017
<b>Changement</b>	Le 1 août 2017		
<b>Nature ou motif du changement</b>	Ligne directrice terminée. Les modifications relatives au contenu de la présente version révisée sont les suivantes : <ol style="list-style-type: none"><li>1. Intégration des modifications demandées au cours de la consultation de janvier 2017. Le document de consultation peut être obtenu sur demande.</li><li>2. Ajout de renseignements sur l'utilisation d'IPA micronisés.</li></ol>		

## TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION .....	1
1.1	Énoncés de la politique .....	1
1.1.1	<i>Acceptation des certificats de conformité (CEP)</i> .....	1
1.1.2	<i>Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques</i> .....	1
1.1.3	<i>Consultation de la documentation de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) par Santé Canada</i> .....	2
1.1.4	<i>Bonnes pratiques de fabrication (BPF)</i> .....	2
1.2	Portée et application .....	2
2	DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE.....	3
2.1	Renvoi à un certificat de conformité (CEP).....	3
2.1.1	<i>Attestations du fabricant de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) devant être présentées avec le certificat de conformité (CEP)</i> .....	3
2.1.1.1	Autorisations en matière d'accès .....	3
2.1.1.2	Autorisations relatives à la fabrication et à la mise à l'essai de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA).....	4
2.2	Présentation de l'information relative à l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) dans le module 3 du <i>Common Technical Document (CTD)</i> .....	5
2.2.1	<i>Section S.2</i> .....	5
2.2.2	<i>Section S.3</i> .....	5
2.2.3	<i>Section S.4</i> .....	6
2.2.4	<i>Section S.6</i> .....	7
2.2.5	<i>Section S.7</i> .....	7
2.3	Cas où un certificat de conformité (CEP) est fourni pour appuyer en partie la présentation.....	7
2.4	Gestion du cycle de vie du certificat de conformité (CEP).....	8
2.4.1	<i>Changements survenus après l'avis de conformité</i> .....	8
2.4.2	<i>Suspension et retrait des certificats de conformité (CEP)</i> .....	9
3	RÉFÉRENCES .....	10
	ANNEXE A - MODÈLES D'ATTESTATIONS DU FABRICANT DE L'INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF (IPA).....	12



## 1 INTRODUCTION

Comme le prévoit l'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*, une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) doit contenir suffisamment de renseignements et de matériel pour permettre l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la drogue nouvelle.

Le présent document vise à décrire les exigences relatives à la préparation de présentations prenant appui sur des certificats de conformité (CEP) émis par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) pour étayer l'innocuité et l'efficacité d'une drogue. Il a pour but de fournir des directives concernant la partie traitant de la qualité (c.-à-d. la chimie et la fabrication) des présentations de substances médicamenteuses qui sont déposées auprès de Santé Canada en vertu du titre 5 et du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* et qui sont accompagnées d'un CEP.

Au lieu de fournir les renseignements complets sur la fabrication ou de remplir la partie à accès restreint d'un Dossier permanent de la substance active (DPSA) de type 1, les demandeurs (détenteurs d'une identification numérique de drogue [DIN] ou nouveaux demandeurs) ont maintenant la possibilité de joindre un CEP aux présentations qu'ils déposent en vertu du titre 5 et du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

### 1.1 Énoncés de la politique

#### *1.1.1 Acceptation des certificats de conformité (CEP)*

Santé Canada se réserve le droit de déterminer l'acceptabilité d'un CEP individuel. Si un CEP est considéré comme ne fournissant pas de renseignements d'appui à un moment ou à un autre au cours du cycle de vie d'un produit pharmaceutique, Santé Canada demandera des renseignements complets au fabricant des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit pharmaceutique.

#### *1.1.2 Ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques*

Un DPSA est toujours requis pour les IPA susceptibles d'être contaminés par des agents adventices d'origine humaine, animale ou microorganique (p. ex., fermentation, IPA stériles). Le CEP peut être utilisé pour accélérer le processus d'évaluation. Dans ce cas, le CEP peut être versé au DPSA afin d'étayer la pertinence des méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle de la qualité chimique de l'IPA et afin d'appuyer partiellement une période de contre-essai, s'il y a lieu (c.-à-d. si Santé Canada poursuit son évaluation des caractéristiques microbiologiques des IPA non stériles et de la stérilité des IPA stériles).

Santé Canada évaluera en détail les procédés de fabrication et les mesures de contrôle de la qualité microbiologique.

### ***1.1.3 Consultation de la documentation de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) par Santé Canada***

Santé Canada se réserve un droit d'accès aux rapports d'évaluation de l'EDQM s'il y a lieu, sous réserve d'ententes conclues avec l'EDQM.

### ***1.1.4 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)***

Un CEP n'est pas considéré comme une preuve de conformité aux BPF canadiennes en ce qui a trait aux IPA. Les CEP certifient que le contrôle de la pureté chimique et de la qualité microbiologique de la substance médicamenteuse d'un fabricant est assuré par les monographies de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.). Consulter le site Web de Santé Canada pour obtenir de l'information sur les BPF relatives aux IPA.

## **1.2 Portée et application**

La présente ligne directrice s'applique aux présentations de drogue nouvelle (PDN), aux présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), aux demandes d'essai clinique (DEC) ainsi qu'à toutes les présentations de drogue pour usage vétérinaire se rapportant à des substances médicamenteuses d'origine synthétique ou semi-synthétique. Cette ligne directrice s'applique aux nouveaux IPA et aux IPA existants. À ce titre, les principes décrits ci-dessous s'appliquent aussi aux demandes de DIN dans les cas où le dépôt d'un DPSA aurait autrement été jugé nécessaire.

Cette ligne directrice s'applique aux IPA dans les cas où une norme européenne est établie dans le cadre de la Ph. Eur.

Les substances médicamenteuses qui ne sont pas entièrement caractérisées conformément à la ligne directrice *Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)* sont exclues de la présente ligne directrice.

La présente ligne directrice ne s'applique pas aux médicaments biotechnologiques/biologiques (annexe D) ni aux médicaments radiopharmaceutiques (annexe C).

Les CEP visant les produits associés à un risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) et les produits à base de plantes débordent du cadre de la présente ligne directrice.

Pour ce qui est des IPA préparés à partir de microorganismes qui ne sont pas soumis à d'autres étapes de synthèse et qui ne figurent pas dans l'annexe D (c.-à-d. les antibiotiques), il est



toujours nécessaire de présenter un DPSA complet. Il est toutefois permis de présenter un CEP pour accélérer le processus d'évaluation. Le CEP peut et devrait être versé au DPSA afin d'étayer la pertinence des méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle de la qualité chimique de l'IPA. Les IPA semi-synthétiques sont visées par la présente ligne directrice.

## **2 DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE**

Les demandeurs qui souhaitent tirer avantage de cette nouvelle option de dépôt doivent fournir les données indiquées ci-dessous dans le cadre de leur présentation (DEC, PDN, PADN, demande de DIN) ou encore du supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) ou du supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN).

En ce qui concerne les DEC, consulter la ligne directrice pertinente sur les demandes d'essais cliniques.

Dans le cas des présentations de drogue pour usage vétérinaire, consulter les documents d'orientation pertinents sur les médicaments vétérinaires pour savoir quels sont les renseignements à fournir avec un CEP d'appui. Ces renseignements doivent au moins comprendre l'information minimale précisée dans les documents d'orientation sur les médicaments vétérinaires, ou encore celle indiquée dans la section 2.2, si cette exigence est moindre.

### **2.1 Renvoi à un certificat de conformité (CEP)**

Un CEP valide complet, comprenant toutes les annexes qui y font l'objet d'un renvoi ainsi que les attestations d'accompagnement fournies par le fabricant de l'IPA conformément au paragraphe 2.1.1 doit être présenté dans le module 1, à la section 1.2.3. La case du CEP destinée à la déclaration du droit d'accès doit être remplie par le détenteur du certificat. Lorsque le fabricant de l'IPA et le détenteur du CEP ne représentent pas la même entreprise, il peut être nécessaire de fournir des attestations supplémentaires. Consulter le Bureau des sciences pharmaceutiques avant de présenter le CEP dans un tel cas (c.-à-d. si le CEP est détenu par un courtier).

#### ***2.1.1 Attestations du fabricant de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) devant être présentées avec le certificat de conformité (CEP)***

##### *2.1.1.1 Autorisations en matière d'accès*

L'attestation écrite suivante doit être fournie :

1. Le CEP doit être accompagné d'une autorisation écrite du fabricant de l'IPA afin que Santé Canada puisse consulter le CEP, du rapport d'évaluation de l'EDQM et des spécifications autorisées par l'EDQM.
2. Le fabricant de l'IPA doit attester qu'il fournira à Santé Canada un exemplaire du dossier complet de l'EDQM et de la correspondance connexe sous forme électronique à la demande de Santé Canada.

#### *2.1.1.2 Autorisations relatives à la fabrication et à la mise à l'essai de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA)*

Une attestation écrite provenant du fabricant de l'IPA et indiquant ce qui suit doit être fournie :

1. Les BPF relatives aux IPA seront mises en application à partir de l'introduction du produit de départ autorisé par l'EDQM.
2. Garantie écrite que la méthode de fabrication et les mesures de contrôle n'ont fait l'objet d'aucune modification importante (c.-à-d. aucun changement de niveau 1) à la suite de l'octroi du CEP ou de la dernière révision de celui-ci.
3. Chaque lot de la substance médicamenteuse destinée au marché canadien fera l'objet de toutes les conditions et de tous les essais supplémentaires rattachés au CEP et établis par l'EDQM, ainsi que de toutes les limites et de tous les essais s'ajoutant à ceux indiqués dans la monographie de la Ph. Eur. (p. ex. répartition selon la taille des particules et forme polymorphe spécifique) qui sont requis pour l'usage prévu de la substance.
4. Une attestation selon laquelle toutes les méthodes internes supplémentaires indiquées dans les spécifications du fabricant de l'IPA sont celles qui ont été présentées à l'EDQM et que ces méthodes sont utilisées comme il est décrit dans le dossier présenté à l'EDQM.
5. L'IPA qui sera produit à l'intention du marché canadien sera fabriqué selon un procédé de fabrication identique au procédé ayant été évalué par l'EDQM, et tout essai en cours de fabrication ou tout essai portant sur des intermédiaires ayant été présenté à l'EDQM ou ayant été exigé par l'EDQM sera réalisé dans le cadre de la fabrication de l'IPA destiné au marché canadien.
6. Les spécifications communiquées au demandeur correspondent aux spécifications finales relatives à l'IPA qui ont été présentées à l'EDQM et qui ont été évaluées par l'EDQM.

Le libellé des attestations peut être modifié à des fins d'exactitude avec une bonne justification scientifique et une comparaison côte à côte des différences dans le dossier présenté à l'EDQM (p. ex. en raison d'essais supplémentaires sur les spécifications relatives à l'IPA exigés pour un demandeur individuel). Seules les attestations qui témoignent de pratiques d'une rigueur

équivalente ou supérieure seront acceptées avec un CEP dans le cadre d'une présentation. Si des pratiques moins rigoureuses sont proposées, le CEP doit être accompagné d'un DPSA afin de permettre une évaluation complète de l'information. Aucune modification à la voie de synthèse, y compris le produit de départ et les intermédiaires, et aux mesures de contrôle des procédés de fabrication ne sera acceptée dans le cadre de ce processus. Un DPSA serait nécessaire dans ce cas afin d'évaluer les différences.

Pour connaître les exigences relatives aux BPF des IPA pour les médicaments destinés à l'usage humain ou vétérinaire, consulter le site Web de Santé Canada.

## **2.2 Présentation de l'information relative à l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) dans le module 3 du *Common Technical Document* (CTD)**

Les données équivalentes à celles qui seraient fournies dans la « Partie du demandeur » du DPSA doivent être obtenues auprès du fabricant de l'IPA et complétées, au besoin, par les données du demandeur. Cette information doit être à jour et elle doit être fournie dans la section appropriée du module 3 du CTD plutôt qu'en un seul bloc. Peu importe l'information obtenue du fournisseur de la substance médicamenteuse, le fabricant de la forme posologique doit s'assurer que la qualité de cette substance médicamenteuse convient à l'utilisation de celle-ci dans un produit médicamenteux et qu'elle satisfait à la norme citée tout au long de la période de contre-essai de la substance en question. Seules les sections du CTD indiquées ci-dessous doivent être incluses dans le module 3. L'information sur l'IPA figurant dans le Document certifié d'information sur le produit (DCIP) doit être fournie en entier.

Dans une présentation renvoyant à un CEP valide, le Sommaire global de la qualité doit être dûment rempli, et l'information devant figurer dans le module 3 doit être fournie dans la présentation comme suit :

### **2.2.1 Section S.2**

- a. La section S.2.1 doit confirmer que l'IPA proviendra uniquement des établissements de fabrication inscrits sur le CEP.
- b. Un diagramme détaillé du procédé lié à la substance chimique doit être inclus dans la section S.2.2 (a) afin de déclarer que le produit de départ a été accepté par l'EDQM.
- c. Il n'est pas nécessaire de fournir des renseignements détaillés pour ce qui est des sections S.2.2 à S.2.6. Si l'IPA a été micronisé selon les spécifications du demandeur, les renseignements relatifs à la micronisation de l'API doivent figurer dans la présentation.

### **2.2.2 Section S.3**

- a. Il n'est pas nécessaire de présenter les données produites pour appuyer l'élucidation de la structure de l'IPA.
- b. La dose maximale journalière (DMJ) et les voies d'administration d'une substance active ayant été approuvées en Europe servent de fondement à l'établissement de limites acceptables dans le cadre de l'évaluation d'un CEP. Si le demandeur déclare une nouvelle voie d'administration ou une DMJ supérieure aux DMJ connues, il pourrait être nécessaire d'évaluer en conséquence l'information connexe. Le demandeur doit indiquer toute divergence entre les données européennes et canadiennes concernant la posologie et l'administration de l'IPA et fournir une justification indiquant que l'information utilisée pour accepter les limites figurant sur le CEP est valable pour le dossier canadien. Cette exigence ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires.
- c. Toutes les impuretés que l'IPA est susceptible de contenir doivent être présentées sous forme de tableau. Ce dernier doit comprendre une brève description indiquant si les impuretés sont issues des procédés de transformation ou si elles sont des produits de dégradation. Cette information doit être suffisante pour remplir la section du DCIP consacrée aux impuretés, et la présentation doit comprendre une déclaration des impuretés qui ne font pas l'objet d'analyses systématiques dans les IPA, mais qu'il pourrait être nécessaire d'analyser dans le cadre de la justification des modifications apportées au procédé de fabrication de l'IPA.

### 2.2.3 *Section S.4*

Les méthodes d'analyse et les rapports de validation dont elles font l'objet doivent aussi être communiqués si les méthodes de mise à l'essai de l'API utilisées par le fabricant de produits médicamenteux diffèrent de celles ayant été autorisées par l'EDQM (c.-à-d. la méthode issue de la Ph. Eur. ou la méthode jointe en annexe au CEP).

Les spécifications du fabricant de l'IPA doivent être présentées et être accompagnées des spécifications du fabricant de la forme posologique relatives à la mise en circulation. Les spécifications établies par le fabricant de la forme posologique concernant la substance médicamenteuse doivent concorder avec les spécifications du fabricant de l'IPA et avec le CEP. Les demandeurs sont fortement incités à adopter une norme de la Ph. Eur. à l'égard de la substance médicamenteuse afin d'éviter, d'une part, de devoir fournir des données supplémentaires sur la validation de la méthode et, d'autre part, d'accroître le temps consacré à l'évaluation. Toute différence entre les spécifications établies par le site d'essai de mise en circulation et les spécifications que le fabricant de l'IPA a présentées à l'EDQM aux fins d'évaluation doit être abordée et justifiée.

Les résultats d'analyses de lots concernant deux lots de l'IPA doivent être fournis dans les nouvelles présentations. En ce qui concerne les présentations postérieures à l'approbation, les exigences énoncées dans les lignes directrices sur les changements survenus après l'avis de conformité doivent être respectées. Ces lots doivent comprendre les lots de l'IPA utilisés dans les lots pivots du produit médicamenteux (p. ex. les lots utilisés aux fins d'études de bioéquivalence ou les deux lots utilisés aux fins d'essais cliniques de phase III).

Si une norme différente est déclarée, le demandeur est informé que les spécifications doivent comprendre une analyse de dépistage d'autres impuretés comme indiqué sur le CEP et faire état du fait que les méthodes d'analyse proposées permettent d'assurer le contrôle adéquat des impuretés mentionnées dans la liste de transparence de la monographie de la Ph. Eur., si les impuretés en question sont liées à la voie de synthèse lorsque ces impuretés ne sont pas précisées par la norme proposée.

#### **2.2.4 Section S.6**

- a. Il n'est pas nécessaire de fournir de la documentation à l'appui du système récipient-fermeture (SRF), sauf si le CEP n'indique rien concernant la période de contre-essai et le conditionnement.

#### **2.2.5 Section S.7**

- a. Il n'est pas nécessaire de fournir des données en matière de stabilité à l'appui de la période de contre-essai déclarée si les conditions d'entreposage proposées et la période de contre-essai déclarée par le demandeur sont les mêmes que celles mentionnées sur le CEP. Si l'IPA a été micronisé selon les spécifications du demandeur, les données sur la stabilité de l'IPA micronisé doivent figurer dans la présentation ou la justification, à condition que les données sur la stabilité utilisées à l'appui de la période de contre-essai sur le CEP s'appliquent à l'IPA micronisé.
- b. Les conditions d'entreposage d'une substance médicamenteuse importée au Canada doivent être déclarées conformément à la ligne directrice intitulée *Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)*.

### **2.3 Cas où un certificat de conformité (CEP) est fourni pour appuyer en partie la présentation**

Un DPSA doit être fourni dans tous les cas mentionnés ci-dessous. Toutefois, le CEP peut être fourni pour appuyer en partie la présentation et accélérer le processus d'évaluation.

- a. En ce qui a trait à un IPA stérile, la présentation à Santé Canada doit contenir des renseignements complets sur les procédés de stérilisation appliqués à l'IPA et au système récipient-fermeture, ainsi que les résultats complets de validation de ces procédés; le CEP peut être utilisé à l'appui des étapes ayant précédé les étapes de stérilisation.
- b. Dans les cas où un IPA n'a pas de CEP, un CEP peut être utilisé à l'appui d'un produit de départ lorsque la Ph. Eur. comprend une monographie sur le produit de départ en question et que les transformations subséquentes sont entièrement décrites dans le DPSA.
- c. Un CEP peut être versé dans un DPSA en ce qui concerne les formes similaires du même IPA (p. ex. hydrate par comparaison à anhydre) afin d'appuyer les aspects de la fabrication et de la mise à l'essai de l'IPA. Un tableau de comparaison de l'information versée au dossier de l'EDQM concernant le CEP et de l'information présentée au sujet de la forme représentée dans le DPSA doit être fourni dans la section 1.0.7 de la note générale à l'évaluateur.
- d. Un CEP peut être déposé pour appuyer en partie une norme visant la substance médicamenteuse autre que la norme de la Ph. Eur. Par exemple, si une norme de la pharmacopée des États-Unis (USP) est déclarée, la documentation justificative présentée doit faire état de l'équivalence des méthodes avec cette norme. Les spécifications (y compris la méthode d'analyse des substances apparentées) qui ont été utilisées pour contrôler la substance médicamenteuse doivent être les mêmes spécifications et la même méthode qui ont été présentées à l'EDQM. Si aucune méthode de l'USP n'est utilisée en plus des méthodes ayant servi de fondement à la déclaration d'une norme de la Ph. Eur. à l'égard d'impuretés abordées spécifiquement dans l'USP (c.-à-d. si une méthode interne est utilisée ou si la méthode issue de la Ph. Eur. utilisée diffère de la méthode de l'USP), il faut aborder la pertinence de la spécification pour ce qui est de démontrer la conformité à la norme de l'USP.

## **2.4 Gestion du cycle de vie du certificat de conformité (CEP)**

### ***2.4.1 Changements survenus après l'avis de conformité***

Lorsqu'un CEP a été utilisé à l'appui d'une autorisation de mise en marché d'un médicament au Canada, il est prévu que le CEP demeurera valide pendant toute la durée du cycle de vie du produit médicamenteux. Le client utilisant l'IPA pour le marché canadien doit être informé immédiatement de tout changement relatif à l'état du CEP. Le retrait d'un CEP par l'EDQM ou par le détenteur ainsi que la suspension ou l'annulation d'un CEP doivent être suivis d'une mesure appropriée de la part du détenteur du DIN

étant donné la possibilité que la source de l'IPA ne soit plus jugée acceptable par Santé Canada.

Il incombe au détenteur d'un CEP de tenir à jour le dossier de certification et d'informer ses clients de tous les changements apportés au CEP ainsi que de la nature de ces changements. Le fabricant de l'IPA doit fournir à ses clients la version révisée du CEP et les renseignements révisés du module 3 lorsque la révision de ceux-ci comprend des changements apportés aux renseignements qui seraient considérés comme équivalant aux renseignements qui seraient présentés dans la partie du demandeur d'un DPSA. Le détenteur du DIN est tenu d'utiliser un IPA de qualité adéquate dans son produit médicamenteux et doit s'assurer de fournir suffisamment de précisions sur la fabrication au fabricant de produits médicamenteux pour que ce dernier puisse évaluer l'incidence des changements sur le contrôle de la qualité de l'IPA et sur la qualité du produit médicamenteux.

Le détenteur du DIN doit présenter, s'il y a lieu, un document réglementaire pertinent à Santé Canada conformément à la ligne directrice intitulée *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* ou à la ligne directrice intitulée *Changements effectués après l'émission d'une identification numérique de drogue (DIN)*. La version révisée du CEP et les attestations d'accompagnement doivent être utilisées pour appuyer la présentation subséquente de documents réglementaires concernant les produits médicamenteux dont l'IPA provient de cette source.

Voici des exemples à cet égard :

- a. Un CEP peut être émis de nouveau si la monographie de la Ph. Eur. a été mise à jour. Cela est considéré comme une déclaration annuelle, car le détenteur du DIN est tenu de se conformer à l'article C.01.004 et de mettre ses spécifications à jour en conséquence.
- b. Lorsqu'il est nécessaire, à la suite d'un changement apporté au procédé de fabrication, de contrôler une nouvelle impureté, il faut en évaluer l'incidence sur les spécifications relatives à l'IPA. Le fabricant de la forme posologique doit déterminer la nécessité de valider à nouveau sa méthode d'analyse par rapport à la nouvelle impureté et réviser les spécifications en vue de la contrôler à titre d'impureté non identifiée ou de préciser l'impureté en question. Une déclaration annuelle peut être présentée à condition que le changement apporté au procédé de fabrication soit aussi considéré comme une déclaration annuelle.

#### **2.4.2 Suspension et retrait des certificats de conformité (CEP)**

Il est interdit d'offrir sur le marché canadien un produit médicamenteux fabriqué à partir d'un IPA dont le CEP a été fourni pour en appuyer en partie ou entièrement la pertinence et dont le CEP a par la suite été suspendu ou retiré.

Au moment de la suspension ou du retrait d'un CEP, le détenteur du DIN doit prendre les mesures correctives qui s'imposent, y compris informer immédiatement la Direction de la conformité des produits de santé, s'il y a lieu. Les mesures correctives peuvent également comprendre le retrait des lots concernés conformément aux procédures de retrait, la création d'un plan d'action pour éviter une pénurie de produits et le dépôt d'une présentation de drogue comportant les changements à apporter à la fabrication pour gérer efficacement les problèmes d'innocuité éventuels.

Lorsqu'un CEP est suspendu en raison de problèmes liés aux BPF, Santé Canada conserve le pouvoir de décider des mesures appropriées à prendre relativement à la mise en marché du produit. Une fois qu'un CEP est rétabli par l'EDQM, la mise en marché du produit ne peut débuter avant que Santé Canada n'ait autorisé le détenteur du DIN du produit médicamenteux à mettre ce produit en marché conformément aux procédures de Santé Canada.

### 3 RÉFÉRENCES

1. *Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN).*
2. *Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives.* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/ligne-directrice-fiches-maitresses-procedures-exigences-administratives.html>)
3. *Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC).* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/modeles/document-certifie-information-produit-entites-chimiques-dcip-demandes-presentations-medicaments.html>)
4. *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité.* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-qualite.html>)
5. *Changements effectués après l'émission d'une identification numérique de drogue (DIN).* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-effectues-apres-emission-identification-numerique-droque.html>)



6. *Glossaire des termes associés à la qualité.*
7. *International Pharmaceuticals Regulators Programme QWGG Lexicon of Quality Terms* [en anglais seulement] (<https://admin.iprp.global/sites/default/files/2018-09/IPRP%20QWGG%20Lexicon%20of%20Quality%20Terms%20-%20ver.%201.3%20%282018-09-20%29.pdf>)
8. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires.* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-veterinaires/legislation-lignes-directrices/lignes-directrices/ligne-directrice-intention-industrie-preparation-presentations-drogues-nouvelles-veterinaires-sante-canada-2007.html>)
9. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation des présentations abrégées de drogues nouvelles vétérinaires - Médicaments génériques.* (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-veterinaires/legislation-lignes-directrices/lignes-directrices/ligne-directrice-intention-industrie-preparation-presentations-abregees-drogues-nouvelles-veterinaires-medicaments-generiques-sante-canada-2009.html>)

## **ANNEXE A - MODÈLES D'ATTESTATIONS DU FABRICANT DE L'INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF (IPA)**

Au nom de [nom du fabricant de l'IPA], j'atteste ce qui suit :

1. J'autorise Santé Canada à consulter le CEP ainsi que le rapport d'évaluation de l'EDQM et les spécifications autorisées par l'EDQM.
2. J'atteste que [nom du fabricant de l'IPA] fournira à Santé Canada un exemplaire du dossier complet de l'EDQM et de la correspondance connexe sous forme électronique à la demande de Santé Canada.
3. J'atteste que les BPF relatives aux IPA seront mises en application à partir de l'introduction du produit de départ autorisé par l'EDQM.
4. J'atteste que la méthode de fabrication et les mesures de contrôle n'ont fait l'objet d'aucune modification importante (c.-à-d. aucun changement de niveau 1) à la suite de l'octroi du CEP ou de la dernière révision de celui-ci par l'EDQM.
5. J'atteste que chaque lot de la substance médicamenteuse destinée au marché canadien fera l'objet de toutes les conditions et de tous les essais supplémentaires rattachés au CEP et établis par l'EDQM, ainsi que de toutes les limites et de tous les essais s'ajoutant à ceux indiqués dans la monographie de la Ph. Eur. qui sont requis pour l'usage prévu de la substance.
6. J'atteste que les méthodes internes [insérer un renvoi aux méthodes internes non mentionnées sur le CEP] ont été présentées à l'EDQM et sont utilisées comme il est décrit dans le dossier présenté à l'EDQM.
7. J'atteste que l'IPA qui sera produit à l'intention du marché canadien sera fabriqué selon un procédé de fabrication identique au procédé ayant été évalué par l'EDQM, et que tout essai en cours de fabrication ou tout essai portant sur des intermédiaires ayant été présenté à l'EDQM ou ayant été exigé par l'EDQM sera réalisé dans le cadre de la fabrication de l'IPA destiné au marché canadien.
8. J'atteste que les spécifications communiquées au demandeur correspondent à l'ensemble final des spécifications relatives à l'IPA ainsi qu'aux méthodes internes mentionnées dans les spécifications qui ont été présentées à l'EDQM et qui ont été évaluées par l'EDQM.

---

Signé par [nom du représentant autorisé]  
[Titre de poste]  
[Nom du fabricant de l'IPA]