

AVIS

Notre référence : 08-134763-687

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la publication de la *Ligne directrice en matière de qualité (chimie et fabrication) : demandes d'essais cliniques (DEC) pour les produits pharmaceutiques* et de trois modèles de *Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques)*.

La Ligne directrice remplace la version antérieure du document publiée le 8 avril 2008 par Santé Canada. Les nouveaux modèles remplacent les modèles actuels du *Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demande d'essai clinique – Phase I) (SGQ-EC (DEC – Phase I))* et du *Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essai clinique – Phase II/III) (SGQ-EC (DEC – Phase II/III))*.

Portée et application

Les changements apportés aux modèles et à la Ligne directrice s'appliquent à toutes les nouvelles demandes d'essais cliniques de phases I, II et III ainsi qu'aux modifications de demandes d'essais cliniques (MDEC) et aux notifications correspondantes présentées à la Direction des produits thérapeutiques. Ces changements ne visent toutefois pas les données exigées en matière de qualité concernant les demandes d'essais cliniques pour les études de biodisponibilité et de bioéquivalence.

Processus de consultation

La version modifiée de l'ébauche de la Ligne directrice a été publiée le 20 avril 2008 pour une période de commentaires de 60 jours. Au total, 135 commentaires ont été reçus sur divers sujets, des données exigées sur les bonnes pratiques de fabrication dans les demandes d'essais cliniques des premières phases aux précisions sur le type d'information à fournir dans les nouveaux modèles. Les intervenants peuvent obtenir sur demande un tableau sommaire des commentaires.

À Santé Canada, la nouvelle ligne directrice et les nouveaux modèles fonctionnent bien. Le Ministère a noté une hausse de la qualité des présentations (évaluée en fonction du nombre de commentaires et de demandes de précisions envoyés) sans qu'il y ait une augmentation considérable du temps d'examen.

.../2

Changements finaux à la Ligne directrice

Plusieurs changements ont été apportés à la dernière version du document en fonction des discussions internes et des commentaires reçus de la part des intervenants sur l'ébauche de la ligne directrice révisée et datée du 8 avril 2008. D'abord, le texte entier a été reformulé afin d'offrir davantage de souplesse dans l'information requise pour les demandes d'essais cliniques. Ensuite, la Ligne directrice a été modifiée dans les sections où la formulation n'était pas claire quant aux exigences à respecter à chaque phase, de façon à décrire les attentes de Santé Canada.

Changements apportés aux modèles de *Sommaire global de la qualité – Entités chimiques*

SGQ - Phases I et II – Des changements mineurs ont été apportés afin d'uniformiser la terminologie utilisée dans les trois modèles.

SGQ - Phase II – Plusieurs changements importants ont été apportés à la dernière version du modèle relatif aux essais de phase III. Les deux plus importants sont le retrait de la section 2.3.S.2.6 (Développement du procédé de fabrication) et la modification de la mise en forme de la section 2.3.P.2 (Développement pharmaceutique). Suivant les commentaires des intervenants sur le modèle révisé pour les essais de phase III, d'autres modifications ont été apportées afin d'éviter la double déclaration d'information et de simplifier le processus de présentation pour les promoteurs.

Prochaines étapes et mise en œuvre

Les promoteurs n'ont pas à fournir de mises à jour sur la qualité (chimie et fabrication) pour des demandes d'essais cliniques déjà approuvées dans le but de répondre aux nouvelles exigences de la Ligne directrice et des modèles.

En ce qui a trait aux demandes d'essais cliniques de phases II et III, les promoteurs doivent dorénavant fournir de brèves descriptions des méthodes d'analyse et des tableaux sommaires de la validation de ces méthodes. Il ne s'agit pas de fournir des descriptions détaillées de chaque étape des méthodes ou des rapports de validation complets. Il ne faut pas non plus présenter de mises à jour de la qualité (chimie et fabrication) pour les méthodes d'analyse à moins que les changements qui y sont apportés aient une incidence directe sur les spécifications propres à la substance médicamenteuse ou au produit pharmaceutique.

On encourage fortement les promoteurs à faire des demandes d'essais cliniques en suivant les modèles de *Sommaire global de la qualité – Entités chimiques*. Après le 1^{er} juin 2009, ils seront informés lors de l'examen préliminaire que les présentations dont le format ne correspond pas à celui des modèles de Sommaire global de la qualité pourraient faire l'objet de commentaires et de demandes de précisions au moment de l'examen. Les promoteurs qui songent à utiliser une approche différente devraient discuter avec le personnel des divisions de l'examen préliminaire et de l'examen avant de procéder afin d'éviter tout délai dans l'examen de leurs demandes.

Les changements appropriés ont été apportés à la Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques.

Personnes-ressources

Les questions ou demandes de précisions sur la Ligne directrice ou les modèles de Sommaire global de la qualité doivent être envoyées aux coordonnées suivantes :

Bureau des essais cliniques
Direction des produits thérapeutiques
Télec. : 613-954-8867
Courriel : oct_bec_enquiries@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE

Ligne directrice en matière de qualité (chimie et fabrication) : demandes d'essais cliniques (DEC) pour les produits pharmaceutiques

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2008/11/12
Date mis en vigueur	2009/06/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2009

Also available in English under the following title: Guidance Document - Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: Clinical Trial Applications (CTAs) for Pharmaceuticals

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 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.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, 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.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectifs stratégiques	<u>1</u>
1.2	Énoncés de politique	<u>1</u>
1.3	Portée et application	<u>1</u>
1.4	Contexte	<u>2</u>
2.	DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN OEUVRE	<u>2</u>
2.1	Renseignements généraux	<u>2</u>
I	INTRODUCTION	<u>4</u>
I (a)	Extrait du Résumé du protocole	<u>4</u>
I (b)	Produits comparateurs	<u>4</u>
I (c)	Note sur les présentations citées dans les renvois	<u>5</u>
S	SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE	<u>5</u>
S 1	Renseignements généraux	<u>6</u>
S 1.1	Nomenclature	<u>6</u>
S 1.2	Structure	<u>6</u>
S 1.3	Propriétés générales	<u>6</u>
S 2	Fabrication	<u>7</u>
S 2.1	Fabricant(s)	<u>8</u>
S 2.2	Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé	<u>8</u>
S 2.3	Contrôle des matières	<u>10</u>
S 2.4	Contrôles effectués aux étapes critiques et intermédiaires	<u>10</u>
S 3	Caractérisation	<u>11</u>
S 3.1	Élucidation de la structure et autres caractéristiques	<u>11</u>
S 3.2	Impuretés	<u>12</u>
S 4	Contrôle de la substance médicamenteuse	<u>13</u>
S 4.1	Spécification	<u>13</u>
S 4.2	Méthodes d'analyse	<u>14</u>
S 4.3	Validation des méthodes d'analyse	<u>14</u>
S 4.4	Analyses des lots	<u>15</u>
S 4.5	Justification de la spécification	<u>16</u>
S 6	Système récipient-fermeture	<u>16</u>
S 7	Stabilité	<u>16</u>
S 7.1	Sommaire de la stabilité et conclusions	<u>16</u>
S 7.2	Protocole de stabilité et engagement concernant la stabilité	<u>17</u>
S 7.3	Données sur la stabilité	<u>17</u>
P	PRODUIT PHARMACEUTIQUE	<u>18</u>

P 1 Description et composition du produit pharmaceutique	18
P 2 Développement pharmaceutique	19
P 3 Fabrication	21
P 3.1 Fabricant(s)	21
P 3.2 Formule de lot	21
P 3.3 Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé	22
P 3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires	23
P 4 Contrôle des excipients	24
P 4.1 Spécifications	24
P 4.5 Excipients d'origine humaine ou animale	24
P 4.6 Excipients nouveaux	25
P 5 Contrôle du produit pharmaceutique	25
P 5.1 Spécification(s)	25
P 5.2 Méthodes d'analyse	26
P 5.3 Validation des méthodes d'analyse	26
P 5.4 Analyses des lots	27
P 5.5 Caractérisation des impuretés	27
P 5.6 Justification de la ou des spécifications	28
P 7 Système récipient-fermeture	28
P 8 Stabilité	29
P 8.1 Sommaire de la stabilité et conclusions	29
P 8.2 Protocole de stabilité et engagement concernant la stabilité	30
P 8.3 Données sur la stabilité	30
A Pièces jointes	31

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs stratégiques

Fournir des directives aux promoteurs qui présentent des demandes d'essais cliniques (DEC) à Santé Canada en décrivant les exigences techniques relatives à la qualité (chimie et fabrication) conformément aux dispositions du titre C.05 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

1.2 Énoncés de politique

La portée et le niveau de détail des données fournies à l'appui de la partie relative à la qualité d'une demande d'essai clinique doivent permettre à Santé Canada d'évaluer adéquatement les caractéristiques de la substance et du produit pharmaceutique.

L'information fournie dans la partie relative à la qualité d'une demande d'essai clinique doit refléter les données disponibles au sujet d'une substance médicamenteuse à chacune des phases d'essai clinique. Le promoteur doit donc utiliser le modèle de Sommaire global de la qualité approprié lorsqu'il fournit des données à l'appui d'une DEC.

1.3 Portée et application

Ce document s'applique aux demandes d'essais cliniques (DEC) visant des substances médicamenteuses et leurs équivalents d'origine synthétique ou semi-synthétique présentées à Santé Canada conformément aux dispositions du titre C.05 du *Règlement sur les aliments et drogues*, à l'exclusion des présentations visant les produits biotechnologiques ou biologiques (annexe D) et radiopharmaceutiques (annexe C). Veuillez noter que le présent document ne fournit aucune directive concernant les exigences en matière de qualité des Demandes d'essais cliniques – Études de biodisponibilité.

Le présent document vise les phases I, II et III des essais cliniques. Les promoteurs doivent progressivement donner plus de détails concernant la qualité lorsqu'ils passent à une phase subséquente de l'essai clinique. Les exigences décrites dans la présente ligne directrice ne s'appliquent pas toutes aux trois phases. 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. On conseille aux promoteurs de discuter à l'avance des pratiques de rechange utilisées pour étayer leur présentation de drogue afin d'éviter le refus ou le retrait de leurs présentations.

Selon la phase de l'essai clinique visé, le modèle de Sommaire global de la qualité pour les produits pharmaceutiques à utiliser serait :

- (a) Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques – phase I) (*SGQ-EC (DEC – phase I)*)
- (b) Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques – phase II) (*SGQ-EC (DEC – phase II)*)
- (c) Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques – Phase III) (*SGQ-EC (DEC – Phase III)*);

Pour les protocoles portant sur plus d'une phase (c.-à-d. protocoles de phase I et II et protocoles de phase II et III), les données relatives à la qualité fournies par les promoteurs doivent être conformes aux critères de la phase la plus avancée.

Pour de plus amples informations sur les exigences en matière de dépôt d'une Demande d'essai clinique – Modifications et notifications, les promoteurs doivent consulter la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* de Santé Canada.

1.4 Contexte

En avril 2008, on a publié une ébauche révisée des lignes directrices dans le but de recueillir les commentaires des intervenants à son sujet. Cette ébauche était accompagnée de trois nouveaux modèles de sommaires globaux de la qualité (demandes d'essais cliniques). Selon les commentaires des intervenants et les discussions internes, on a mis au point des versions finales de ce document et des trois modèles de sommaires globaux de la qualité.

2. DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN OEUVRE

2.1 Renseignements généraux

Il faut s'abstenir d'utiliser des abréviations dans le Sommaire global de la qualité, sauf si elles ont initialement été définies et sont utilisées de manière constante (p. ex. S.O. = sans objet), ou s'il s'agit d'abréviations scientifiques bien établies (p. ex. CLHP, UV).

Dans la présente ligne directrice, les renvois aux « monographies officinales de l'annexe B » concernent les monographies officinales énumérées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Pour répondre à une demande de Santé Canada concernant une lacune (p. ex. Demande d'éclaircissement (Clarifax)), les promoteurs doivent résumer dans les *sections applicables* du Sommaire global de la qualité uniquement les données nouvelles ou mises à jour (p. ex. spécifications, résultats en matière de stabilité). Il est aussi possible de présenter un SGQ mis à jour et annoté qui décrit les modifications apportées pour corriger les lacunes.

Afin de s'adapter aux divers types d'études et de produits décrits dans les présentations de drogues, les tableaux inclus dans le modèle de Sommaire global de la qualité – Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques) peuvent être modifiés au besoin (p. ex. en joignant ou divisant des cellules de données). D'autres modifications de la structure des tableaux ou la substitution de paragraphes descriptifs pourraient également être justifiées dans certaines circonstances pour assurer une meilleure synthèse des données. Si des images numérisées sont intégrées au document (p. ex. schéma de synthèse, structures moléculaires), les promoteurs doivent s'assurer d'utiliser une faible résolution pour éviter de transmettre des dossiers trop volumineux. Tous les titres/paramètres figurant dans les tableaux prévus devraient néanmoins être conservés ou pris en considération, peu importe la pertinence qu'on y voit, sauf si l'ensemble de la matière que couvre le tableau est sans rapport avec la présentation de drogue en cause.

En vue de faciliter le traitement et l'évaluation des réponses aux demandes de Santé Canada concernant des lacunes, il convient de fournir une *version électronique* (en format WordPerfect® ou Microsoft Word®) en plus ou au lieu d'une copie en papier des commentaires et réponses sous forme de questions et réponses concernant les lacunes en ce qui a trait aux questions de qualité.

En ce qui concerne les données relatives à la qualité, les promoteurs peuvent faire des renvois à des DEC déjà approuvées **pourvu qu'il s'agisse de la même phase ou d'une phase plus avancée** (p. ex. les DEC de phase III ne peuvent comporter que des renvois à des DEC de phase II, mais il est possible de faire des renvois à des DEC de phase III déjà approuvées), sauf pour ce qui concerne l'analyse de lots du produit pharmaceutique pour les demandes d'essais cliniques de phase I et de phase II.

La structure de ces modèles concernant la partie relative à la qualité des demandes d'essais cliniques (DEC) concorde avec celle utilisée pour les présentations de drogues nouvelles (PDN) et les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) déposées au Canada. Cette approche vise à faciliter la préparation subséquente des données relatives à la présentation d'une drogue et est conforme à l'approche axée sur le cycle de vie adoptée par Santé Canada à l'égard de la réglementation des drogues. Les SGQ préparés en conformité **soit** avec les directives de l'ICH concernant les DTC-Q, **soit** avec les modèles de SGQ-EC de Santé Canada seraient considérés acceptables.

Par souci de commodité, le reste de la présente ligne directrice suit la structure des modèles de Sommaire global de la qualité.

I INTRODUCTION

I (a) Extrait du Résumé du protocole

Pour faciliter l'évaluation de la qualité, il convient de joindre un extrait du Résumé du protocole provenant du module clinique. Les promoteurs sont invités à consulter le document de Santé Canada intitulé *Guide à l'intention des promoteurs des essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* pour prendre connaissance des instructions concernant la préparation du Résumé du protocole. Celui-ci devrait inclure les renseignements suivants concernant l'essai clinique :

- Titre, phase et numéro de l'essai
- Objectifs de l'essai
- Plan et durée de l'étude
- Nombre de centres
- Taille de l'échantillon/population de patients (population cible)
- Formulation pharmaceutique
- Posologie et médication concomitante

I (b) Produits comparateurs

Si un produit pharmaceutique comparateur est utilisé, il faut indiquer sa dénomination commerciale, la dénomination commune de la substance médicamenteuse, le nom de la société, le pays duquel proviennent les fournitures cliniques (avec des détails sur la commercialisation dans ce pays), la ou les formes posologiques et la ou les concentrations.

Il est préférable de se procurer le produit comparateur sur le marché canadien. Si les produits comparateurs ne sont pas obtenus sur le marché canadien et que les résultats de l'essai clinique sont censés être soumis à l'appui d'une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN), le promoteur doit être conscient du fait que des renseignements supplémentaires pourront lui être demandés à l'étape de la PDN (p. ex. des études in vivo ou in vitro permettant d'établir des comparaisons entre le produit vendu au Canada et le produit de comparaison).

Dans le cas des DEC de phases I, II et III, il n'est pas nécessaire de fournir des renseignements supplémentaires (outre ceux qui sont indiqués ci-dessus) pour les produits comparateurs provenant des marchés de les régions ICH, de la Suisse et de l'Australie. Dans le cas des produits comparateurs provenant d'autres régions, il faut fournir des renseignements complets concernant la qualité (chimie et fabrication).

Dans le cas des DEC de phase IV, les promoteurs doivent consulter la politique de Santé Canada intitulée *Produit de référence canadien* pour connaître les exigences relatives aux produits de référence obtenus à l'extérieur du marché canadien.

Si le produit pharmaceutique comparateur est modifié de quelque manière pour permettre d'effectuer l'essai en aveugle (p. ex. broyage des comprimés, encapsulation des comprimés), il faut fournir les résultats d'une étude in vitro (p. ex. profils de dissolution comparatifs pour les formes posologiques solides) comparant le produit inaltéré et altéré. Dans le cas des produits stériles qui sont réemballés à des fins d'analyse en aveugle, il faut démontrer que l'intégrité est maintenue en matière de stérilité.

I (c) Note sur les présentations citées dans les renvois

Les promoteurs doivent fournir le numéro de contrôle et le numéro de dossier de la présentation citée en renvoi à l'appui de leur demande.

S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Il se peut que le promoteur ne dispose pas de certains des renseignements visés par la section « S Substance médicamenteuse » de la demande d'essai clinique. En pareil cas, le fournisseur de la substance médicamenteuse peut soumettre directement à Santé Canada une fiche maîtresse de médicament. Le fournisseur est alors considéré comme le titulaire de la FMM. Cette fiche demeure strictement confidentielle et elle est utilisée à l'appui de la présentation de drogue uniquement sur réception d'une autorisation écrite du fournisseur/titulaire de la FMM propre à la substance médicamenteuse (c.-à-d. d'une lettre d'accès).

Le promoteur devrait pouvoir fournir la majorité des renseignements sur la substance médicamenteuse, sauf peut-être les renseignements exclusifs trouvés dans la partie fermée de la fiche maîtresse de médicament (c.-à-d. des sections S.2.2, S.2.4 et S.2.6 (voir ci-dessous)). Il lui incombe d'obtenir tous les autres renseignements auprès du fournisseur de la substance médicamenteuse et de les inclure dans la présentation de drogue. Les renseignements de la FMM « ouverte » doivent être inclus dans le Sommaire global de la qualité.

Peu importe l'information obtenue du fournisseur de la substance médicamenteuse, le fabricant de la forme posologique a la responsabilité de s'assurer que des spécifications acceptables et des méthodes d'analyse correctement validées sont mises au point pour la substance médicamenteuse par ses installations, ainsi que de fournir les résultats des analyses de lots effectués dans ses installations.

Pour plus de détails sur les exigences concernant les fiches maîtresses de médicaments, voir la ligne directrice de Santé Canada sur le dépôt des fiches maîtresses de médicaments et le renvoi à celle-ci.

S 1 Renseignements généraux

S 1.1 Nomenclature

Il faut fournir des renseignements sur la nomenclature de la substance médicamenteuse, par exemple :

- (a) Dénomination commune internationale (DCI) recommandée;
- (b) Dénomination officinale, s'il y a lieu;
- (c) Nom(s) chimique(s);
- (d) Code de société ou de laboratoire;
- (e) Autre(s) dénomination(s) commune(s) (p. ex. dénomination nationale, United States Adopted Name (USAN), British Approved Name (BAN));
- (f) Numéro du Chemical Abstracts Service (CAS).

S 1.2 Structure

La formule développée, incluant la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative, doit être indiquée.

Ces renseignements devraient concorder avec ceux qui sont fournis dans la section S 1.1. Dans le cas des substances médicamenteuses existant sous forme de sels, il faut également indiquer la masse moléculaire de la base libre.

S 1.3 Propriétés générales

Il faut fournir une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance médicamenteuse.

Il faut inclure les propriétés physiques et chimiques de la substance médicamenteuse, telles que la description physique, la solubilité (p. ex. profil de solubilité aqueuse/non aqueuse, profil de solubilité pH-dépendante), le polymorphisme, la répartition selon la taille des particules, les valeurs pH et pKa. Parmi les autres caractéristiques, on compte les maximums d'absorption UV et l'absorptivité molaire, le point de fusion, l'indice de réfraction (dans le cas d'un liquide), l'hygroscopicité et le coefficient de distribution. Cette liste n'est nullement exhaustive et elle ne fait que donner une indication du type de renseignement que l'on peut inclure.

Description physique :

La description doit porter sur l'apparence, la couleur et l'état physique.

Solubilité :

Les promoteurs doivent produire ici des données sur la solubilité dans divers solvants courants (p. ex. eau, alcools). La solubilité dans l'intervalle du pH physiologique (pH 1 à 8) dans au moins trois milieux tamponnés doit aussi être fournie. Les expressions telles que « partiellement soluble » ou « très soluble » doivent être quantifiées ou précisées par renvoi à une référence (p. ex. « selon l'USP »). Ces données doivent être générées par les promoteurs si elles ne sont pas disponibles.

S 2 Fabrication

Si une fiche maîtresse de médicament (FMM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis pour certains renseignements exclusifs (p. ex. ceux de la section S 2.2), il faut fournir le numéro de FMM assigné par Santé Canada et une copie de la lettre d'accès. Les promoteurs doivent s'assurer que la FMM a été enregistrée auprès de Santé Canada et qu'un numéro de FMM a été assigné au dossier. Pour les fiches maîtresses de médicaments existantes, il faut s'assurer que l'information figurant dans la FMM est à jour (c.-à-d. mise à jour tous les deux ans) et que les données ont été reçues par Santé Canada. Si le titulaire de la FMM fait appel à un agent canadien, il faut soumettre une lettre *du titulaire de la FMM* autorisant l'agent à agir en son nom, plutôt qu'une lettre provenant de l'agent canadien.

Pour plus de détails sur les exigences concernant les fiches maîtresses de médicaments, voir la ligne directrice de Santé Canada sur le *dépôt des fiches maîtresses de médicaments* et le renvoi à celle-ci.

S 2.1 Fabricant(s)

Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris de chaque entrepreneur, ainsi que de chaque centre ou installation de production devant participer à la fabrication et aux tests.

Sont incluses les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à la mise à l'épreuve, à l'importation, à l'entreposage et à la distribution de la substance médicamenteuse utilisée pour les études cliniques. Si certaines sociétés ne sont responsables que de certaines étapes précises du processus (p. ex. broyage de la substance médicamenteuse), il faut l'indiquer. Il faut préciser sur la liste des fabricants le ou les centres de production ou de fabrication comme tels, plutôt que les bureaux administratifs.

S 2.2 Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé

Les promoteurs doivent donner de plus en plus de détails sur le procédé de fabrication en passant de la phase I à la phase III. Ils doivent fournir un organigramme accompagné d'une description (phase II et phase III uniquement) résumant le procédé de synthèse de la substance médicamenteuse. Ils doivent également préciser les substances médicamenteuses qui sont broyées ou micronisées. Un résumé des exigences pour chacune des phases est fourni ci-dessous.

En ce qui concerne les substances médicamenteuses fabriquées comme substances stériles, une description complète de la méthode de stérilisation doit être fournie. Les mesures de contrôle mises en place pour assurer la stérilité durant le transport et l'entreposage doivent également être résumées.

Demandes d'essais cliniques de phase I

Il faut fournir un organigramme du ou des procédés de synthèse qui tiennent compte des configurations et des structures chimiques des produits de départ, des produits intermédiaires et de la substance médicamenteuse. De plus, tous les réactifs (y compris les formules chimiques), les solvants et les catalyseurs doivent être précisés dans l'organigramme.

Demandes d'essais cliniques de phase II

En plus de l'organigramme, une description séquentielle du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse doit être fournie. La description du procédé doit comprendre un résumé de tous les réactifs, solvants, catalyseurs et matières auxiliaires utilisés. Si des étapes critiques de la synthèse sont mentionnées, tous les contrôles de procédé pertinents doivent être indiqués.

La description du procédé de fabrication à la phase II doit être suffisamment détaillée pour répondre aux questions relatives à la qualité et à l'innocuité sans trop se limiter à l'optimisation du procédé.

Dans le cas de processus de fabrication ou de technologies non standard ou nouveaux, plus de détails concernant la description narrative de Phase II doivent être fournis pour mettre en évidence les paramètres de contrôles critiques, ainsi que les problèmes d'innocuité.

Demandes d'essais cliniques de phase III

Un organigramme détaillé et une description du procédé doivent être fournis. La description détaillée fournie à la phase III doit inclure les étapes critiques identifiées dans le procédé et les contrôles de procédé pertinents (p. ex. temps de réaction, pH, températures), y compris toutes les étapes de purification.

Les données à fournir pour une substance médicamenteuse produite par fermentation doivent inclure, outre les renseignements ci-dessus :

- (a) la source et le type de tout microorganisme utilisé;
- (b) la composition des milieux;
- (c) les précurseurs;
- (d) des détails supplémentaires sur la façon dont les conditions de réaction sont contrôlées (p. ex. temps, températures, taux d'aération);
- (e) le nom et la composition des agents de conservation.

Dans le cas des substances médicamenteuses d'origine végétale, il faut inclure une description des espèces végétales et des parties de végétaux utilisées, l'origine géographique et, s'il y a lieu, la période de récolte. La nature des engrais, pesticides, fongicides, etc., chimiques employés pour la culture des végétaux doit être précisée. Il peut être nécessaire d'inclure les limites de résidus découlant de ces traitements dans les spécifications de la substance médicamenteuse. Il peut également s'avérer nécessaire de confirmer l'absence de métaux toxiques et de radioactivité.

S 2.3 Contrôle des matières

Les substances médicamenteuses ou les matières d'origine animale utilisées dans la synthèse doivent être exemptes des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), et une attestation doit être incluse sous forme de pièce jointe, ou directement à l'intérieur du SGQ.

Demandes d'essais cliniques de phase II et de phase III

Les promoteurs doivent fournir des détails sur les produits de départ utilisés pour la synthèse de la substance médicamenteuse. Plus l'étape de la synthèse se rapproche de la substance médicamenteuse finale, plus le niveau de détails concernant les contrôles sur les produits de départ devra être important. En général, le « produit de départ de la synthèse » est :

- un précurseur se situant à au moins une étape en amont de l'intermédiaire final;
- une substance caractérisée, isolée et purifiée adéquatement, dont la structure est entièrement élucidée;
- une substance contrôlée par des spécifications clairement définies, ce qui comprend au moins un test d'identité spécifique, ainsi que des tests et des limites concernant la puissance, les impuretés spécifiées et non spécifiées et les impuretés totales.

Les acides, les bases, les sels et les esters (ou les dérivés similaires) de la substance médicamenteuse, ainsi que le racémate d'une seule substance médicamenteuse énantiomère, ne sont pas considérés comme des intermédiaires finaux.

En ce qui concerne les produits de départ obtenus commercialement, la source et une copie des spécifications provisoires sont généralement considérées comme acceptables. En ce qui concerne les « produits de départ de la synthèse » fabriqués à l'interne, il faut fournir une copie de l'organigramme et les spécifications provisoires pour la fabrication du produit de départ.

S 2.4 Contrôles effectués aux étapes critiques et intermédiaires

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I ou de phase II.]

Demandes d'essais cliniques de phase III

Il faut présenter un résumé des étapes critiques identifiées dans la synthèse et les analyses et les critères d'acceptation provisoires pour leurs contrôles. Les promoteurs peuvent résumer dans

cette section les contrôles en cours de fabrication et les spécifications provisoires relatives aux intermédiaires isolés.

S 3 Caractérisation

S 3.1 *Élucidation de la structure et autres caractéristiques*

Pour toutes les demandes d'essais cliniques

Une confirmation de la structure fondée sur la voie synthétique et les analyses spectrales doit être soumise. Des copies des spectres ne sont pas nécessaires pour les demandes d'essais cliniques, mais elles doivent être disponibles sur demande.

Le Sommaire global de la qualité doit inclure une liste des études effectuées et une conclusion provenant des études (p. ex. si les résultats appuient la structure proposée, les interprétations spectrales).

Les études effectuées pour élucider et/ou confirmer la structure chimique de nouvelles entités chimiques comportent normalement une analyse élémentaire et des études par infrarouge (IR), ultraviolet (UV), résonance magnétique nucléaire (RMN) et spectres de masse (SM). Les autres tests peuvent inclure une analyse par diffraction de rayons X.

Si la substance médicamenteuse est chirale, il faut préciser si des stéréoisomères spécifiques ou un mélange de stéréoisomères ont été utilisés dans les études cliniques.

Il faut inclure une analyse des isomères pouvant découler du procédé de fabrication, les étapes auxquelles ils ont été introduits ainsi qu'un sommaire des résultats des études effectuées pour déterminer les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces isomères. Si un isomère ou un mélange isomérique est privilégié, les spécifications de la substance médicamenteuse doivent inclure un test visant à confirmer l'identité et la pureté isomériques.

Si la substance médicamenteuse consiste en un isomère spécifique ou en un rapport fixe d'isomères, il faut justifier cette décision. Dans le cas de médicaments existants (p. ex. génériques), il faut inclure un sommaire de toute étude comparative effectuée.

Dans le cas des substances médicamenteuses ayant un centre asymétrique, si aucun renseignement n'a été fourni concernant la fabrication des produits de départ par lesquelles il a été introduit, il faut soumettre un sommaire des résultats d'une étude démontrant que les matières existent sous forme de mélange racémique (p. ex. rotation optique spécifique).

On reconnaît que certains médicaments (p. ex. certains antibiotiques, enzymes et peptides) présentent des difficultés en ce qui a trait à la détermination de la structure. En pareil cas, il faut accorder plus d'importance à la purification et à la spécification de la substance médicamenteuse. Si une substance médicamenteuse contient plus d'un composant, il faut soumettre la caractérisation physicochimique des composants et leur ratio.

Si, d'après la structure de la substance médicamenteuse, il n'y a pas d'isomérisme possible, il peut être suffisant d'inclure un énoncé à ce sujet.

Polymorphisme :

Si le risque de polymorphisme constitue une préoccupation, un sommaire des analyses de la substance médicamenteuse, recristallisée à l'aide de plusieurs solvants, doit être fourni pour qu'il soit possible de déterminer si la substance médicamenteuse existe sous plus d'une forme cristalline. Si les résultats des études d'analyse des propriétés physiques et chimiques des diverses formes cristallines indiquent l'existence d'un polymorphe préféré, les critères doivent être inclus dans les spécifications de la substance médicamenteuse pour s'assurer que le polymorphe souhaité est celui obtenu.

Distribution de la taille des particules :

La distribution de la taille des particules des substances médicamenteuses très peu solubles peut avoir un effet sur le comportement du produit pharmaceutique in vitro et in vivo. La taille des particules peut aussi déterminer le rendement de la forme pharmaceutique (p. ex. pour les produits administrés par inhalation), l'uniformité du contenu des comprimés à faible dose, la texture souhaitée des préparations ophtalmiques et la stabilité des suspensions.

Si la taille des particules est jugée pertinente à l'égard du rendement du produit pharmaceutique, les promoteurs sont tenus de produire les résultats d'analyse de plusieurs lots de développement, et les contrôles de la distribution de la taille des particules doivent être inclus dans les spécifications.

S 3.2 Impuretés

On peut utiliser les tableaux du modèle de Sommaire global de la qualité pour présenter de façon succincte les noms, structures et origine des impuretés. Par origine, on entend la façon dont l'impureté a été introduite (p. ex. « intermédiaire de synthèse de l'étape 4 de la synthèse », « sous-produit potentiel attribuable à un réarrangement à l'étape 6 de la synthèse »). Il faut de plus préciser si l'impureté est un métabolite de la substance médicamenteuse.

Il faut fournir les résultats de l'étude sur les impuretés. Pour ce qui concerne les tests quantitatifs, il faut veiller à fournir des *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » ou « conforme ». Dans les cas où l'on a testé un grand nombre de lots, on peut fournir un résumé pour l'ensemble des lots qui consiste en une gamme de résultats analytiques.

Demandes d'essais cliniques de phase I

La structure (ou tout autre identificateur en l'absence d'une caractérisation structurale) ainsi que l'origine doivent être incluses dans le tableau sur les impuretés de la substance médicamenteuse.

Demandes d'essais cliniques de phase II et de phase III

Le nom (ou l'identité), la structure (si disponible) et l'origine doivent être fournies dans le tableau pour toutes les impuretés précisées.

Les niveaux d'impuretés pour les lots cliniques et non cliniques fabriqués précédemment peuvent aussi être résumés dans cette section.

S 4 Contrôle de la substance médicamenteuse

S 4.1 Spécification

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Il faut fournir un résumé de la spécification propre à la substance médicamenteuse. La spécification est une liste de tests, de renvois à des méthodes d'analyse et de critères d'acceptation, qui sont des limites numériques, des gammes ou d'autres critères applicables aux tests décrits. Sont inclus les tests associés à la description, à l'identification, à la pureté et à l'activité, ainsi que les autres tests propres à la substance médicamenteuse.

La spécification peut être résumée conformément au tableau du modèle de Sommaire global de la qualité comprenant les tests, les types de méthode (y compris la source) et les critères d'acceptation. Les critères d'acceptation doivent aussi être inclus dans le sommaire de la spécification. Pour ce qui est du type de méthode, il faut indiquer le genre de méthode d'analyse employée (p. ex. visuelle, IR, UV, CLHP, diffraction laser) et sa source, c'est-à-dire l'origine de la méthode d'analyse (p. ex. USP, Ph.Eur., BP, maison).

Demandes d'essais cliniques de phase II

Les spécifications sont considérées comme provisoires et peuvent être relativement vastes puisqu'elles sont fondées sur un nombre limité de lots de développement. Une plus grande souplesse sera permise pour les spécifications dont la justification scientifique est suffisante (voir section S.4.5 – *Justification de la spécification*).

Demandes d'essais cliniques de phase III

À la phase III, on s'attend à ce que les spécifications soient réévaluées avant la demande de phase III, à ce qu'elles reflètent celles des demandes de commercialisation et à ce qu'elles soient fondées sur des expériences de fabrication et des données relatives à la stabilité supplémentaires.

S 4.2 Méthodes d'analyse

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Demandes d'essais cliniques de phase II et III

Une brève description des méthodes d'analyse utilisées pour la substance médicamenteuse doit être fournie pour tous les tests inclus dans les spécifications de la substance médicamenteuse (p. ex. type de méthode, taille de la colonne). Il n'est pas nécessaire de fournir des descriptions détaillées des méthodes d'analyse étape par étape, mais ces renseignements doivent être disponibles sur demande.

Sauf si elles ont été modifiées, il n'est pas nécessaire de fournir une description des méthodes d'analyse officinales de l'annexe B.

S 4.3 Validation des méthodes d'analyse

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Demandes d'essais cliniques de phase II et III

Il faut fournir des renseignements sur la pertinence des méthodes d'analyse ainsi qu'un tableau récapitulatif des données de validation (p. ex., résultats et valeurs concernant la spécificité, la linéarité, les intervalles de linéarité, l'exactitude, la précision, la précision intermédiaire, la

limite de détection et la limite de quantification, s'il y a lieu). Il n'est pas nécessaire de présenter des rapports de validation complets pour les demandes d'essais cliniques.

Dans le cas des substances qui sont conformes à une monographie de l'annexe B, un renvoi à la monographie sera jugé suffisant.

S 4.4 Analyses des lots

Il faut fournir une description des lots et des résultats des analyses de lots.

L'analyse des résultats doit être centrée sur les observations faites à l'égard des différents tests plutôt que sur des commentaires du genre « tous les tests sont conformes aux spécifications ». On peut inclure des gammes de résultats analytiques et toute tendance observée. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. ceux qui portent sur les impuretés individuelles et totales ou sur l'activité), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » ou « conforme ». Pour la présentation des résultats des analyses, il est important de préciser la méthode utilisée pour chacun des tests (type et source).

Les résultats des analyses des lots peuvent être fournis soit dans le Sommaire global de la qualité soit en présentant une copie du certificat d'analyse. Pour tous les lots, il faut préciser le numéro des lots, la taille des lots ainsi que la date et le centre de production.

Demandes d'essais cliniques de phase I

Il faut fournir les résultats des analyses des lots à utiliser dans les essais cliniques proposés.

Demandes d'essais cliniques de phase II

Il faut fournir les résultats des analyses des lots à utiliser dans les essais cliniques proposés. Si les analyses des lots devant être utilisés dans l'étude proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt, les résultats des lots représentatifs de la substance médicamenteuse peuvent être fournis à titre de données à l'appui, avec un engagement selon lequel les résultats de l'analyse du lot devant être utilisé dans ce protocole seront fournis avant le dosage.

Demandes d'essais cliniques de phase III

Il faut fournir les résultats de l'analyse des lots devant être utilisés dans l'essai clinique proposé, ou des lots représentatifs.

Remarque : Dans la présente ligne directrice, « lot représentatif » désigne un lot de substance médicamenteuse ou de produit pharmaceutique fabriqué selon la même formule (pour le produit

pharmaceutique), selon la même méthode de fabrication et avec le même équipement, comportant les mêmes spécifications et le même système récipient-fermeture que le lot clinique proposé, avec une taille de lot semblable. Dans la présente ligne directrice, toutes les mentions subséquentes de « lot représentatif » doivent être interprétées selon cette définition.

S 4.5 Justification de la spécification

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Le promoteur doit veiller à ce que la spécification inclue tous les tests et les critères d'acceptation propres à la substance médicamenteuse et à ce que des limites raisonnables soient établies pour les impuretés et les solvants résiduels. Les critères d'acceptation doivent reposer sur l'expérience en matière de fabrication, les données sur la stabilité et les questions relatives à l'innocuité.

S 6 Système récipient-fermeture

Il faut fournir une description du ou des systèmes récipient-fermeture, y compris des matériaux de fabrication de tous les éléments de l'emballage primaire.

Dans le cas des éléments non fonctionnels de l'emballage secondaire (p. ex. ceux qui ne fournissent pas une protection additionnelle), seule une brève description est requise. Dans le cas des éléments fonctionnels de l'emballage secondaire, des renseignements supplémentaires doivent être fournis.

S 7 Stabilité

S 7.1 Sommaire de la stabilité et conclusions

Il faut indiquer de façon sommaire les types d'études effectuées, les protocoles utilisés et les résultats des études.

On peut utiliser les tableaux du modèle de Sommaire global de la qualité pour présenter de façon succincte les renseignements sur les lots utilisés dans les études de stabilité. Il n'est pas nécessaire de fournir au moment du dépôt des données complètes sur la stabilité à long terme; il suffit de disposer de certaines données préliminaires sur la stabilité d'un ou de plusieurs lots représentatifs et de s'engager à contrôler la stabilité des échantillons de l'essai clinique ou des

lots représentatifs conformément au protocole de stabilité jusqu'à ce que la durée des contre-essais ait été établie. Les données relatives à la stabilité de lots plus petits peuvent être considérées à titre de données d'appui si elles sont justifiées scientifiquement.

L'analyse des résultats doit être centrée sur les observations faites à l'égard des différents tests plutôt que sur des commentaires du genre « tous les tests sont conformes aux spécifications ». On peut inclure des gammes de résultats analytiques et toute tendance observée. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. les tests associés aux produits de dégradation individuelle et totale et les tests d'activité), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » et « conforme ».

Les données sur la stabilité de la substance médicamenteuse fondées sur des essais à long terme et en temps accéléré doivent être fournies à chacune des phases de mise au point pour étayer les circonstances de son entreposage (conditions et durée des contre-essais) et son utilisation dans la fabrication du produit pharmaceutique.

Il faut préciser les conditions d'entreposage et la durée des contre-essais proposées (ou la durée de conservation, le cas échéant) pour la substance médicamenteuse.

Essais sous contraintes :

Les essais sous contraintes d'une substance médicamenteuse peuvent aider à déterminer les produits de dégradation probables et, par conséquent, les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule, de même qu'à valider les méthodes d'analyse choisies quant à leur capacité d'évaluation de la stabilité. Le type d'essais sous contraintes est choisi en fonction de la substance médicamenteuse et du type de produit pharmaceutique mis au point.

S 7.2 Protocole de stabilité et engagement concernant la stabilité

Si l'on ne dispose pas, au moment du dépôt, de données complètes sur la stabilité à long terme à l'appui de la durée des contre-essais, il faut fournir un engagement selon lequel la stabilité des échantillons de l'essai clinique, ou des lots représentatifs, sera contrôlée conformément au protocole de stabilité. Il faut également fournir un résumé du protocole de stabilité (sous forme de tableau, résumant la fréquence des essais, les essais qui seront réalisés, etc.).

S 7.3 Données sur la stabilité

Les résultats des études de stabilité (p. ex. études à long terme, études en temps accéléré et sous contraintes) devraient être présentés sous une forme appropriée, tel un tableau, un graphique ou un exposé narratif.

Les résultats réels quant à la stabilité (c.-à-d. les données brutes) utilisés à l'appui de l'essai clinique devraient être fournis sous forme de pièce jointe distincte. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. les tests associés aux produits de dégradation individuelle et totale et les tests d'activité), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » et « conforme ».

Demandes d'essais cliniques de phase II et de phase III

Dans le cas où les méthodes d'analyse ne sont utilisées que dans les études de stabilité (c.-à-d. méthode d'essai indiquant la stabilité), et lorsqu'elles ne sont pas résumées à la section 2.3.S.4, il faut fournir des détails concernant la méthode d'analyse ainsi qu'un tableau récapitulatif des données sur la validation conformément aux directives énoncées aux sections S.4.2 et S.4.3.

P PRODUIT PHARMACEUTIQUE

P 1 Description et composition du produit pharmaceutique

Il faut fournir une description du produit pharmaceutique et de sa composition, qui inclue, par exemple, ce qui suit :

- (a) Description de la forme posologique;

La description de la forme posologique doit inclure la description physique, les concentrations disponibles, le mécanisme de libération, ainsi que toute autre caractéristique reconnaissable (p. ex. « Le produit pharmaceutique proposé est disponible sous forme de comprimé enrobé en dispersion aqueuse, ovale ou rond, en trois concentrations (5 mg, 10 mg et 20 mg). »).

- (b) Composition, c.-à-d. liste de tous les composants de la forme posologique et de leur quantité par unité (incluant les surtitrages, s'il y a lieu) et indication de leurs normes de qualité (p. ex. monographies officinales ou spécifications du fabricant);

Dans la composition, il faut préciser la quantité de chaque composant sous forme unitaire (p. ex. mg par comprimé, mg par ml, mg par flacon) et sous forme de pourcentage, incluant une indication du poids total ou une mesure de l'unité posologique. Il faut inclure tous les composants utilisés dans le procédé de fabrication, qu'ils apparaissent ou non dans le produit pharmaceutique final. Si le produit pharmaceutique est formé d'une partie active, il faut indiquer clairement la composition de l'ingrédient actif (p. ex. « 1 mg de l'ingrédient actif base = 1,075 mg de l'ingrédient actif sous forme de

chlorhydrate »). Tous les surtitrages doivent être clairement indiqués (p. ex. « Comporte 2 % de surtitrage de l'ingrédient pharmaceutique actif pour compenser les pertes de fabrication. »).

Les composants doivent être désignés par leurs noms propres ou usuels, leurs normes de qualité (p. ex. USP, Ph.Eur., maison) et, s'il y a lieu, leurs grades (p. ex. « cellulose microcristalline NF (PH 102) »). La fonction de chaque constituant doit être indiquée (p. ex. diluant-excipient, liant, désintégrant, lubrifiant, glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage et agent antimicrobien).

Il faut indiquer la composition qualitative de tous les composants ou mélanges exclusifs (p. ex. enveloppes de capsules, mélanges de couleurs, encres d'impression).

- (c) Description des diluants de reconstitution, s'il y a lieu :

Dresser la liste de tous les diluants/solvants de reconstitution à utiliser dans l'étude clinique proposée.

Si le solvant/diluant de reconstitution est fabriqué à l'interne, une section distincte sur le produit pharmaceutique (p. ex. sections P.1 à P.8) doit être remplie pour ce qui concerne les données sur la fabrication et la chimie du solvant/diluant de reconstitution en question.

- (d) Type de système récipient-fermeture utilisé pour le diluant de reconstitution vendu avec le produit, s'il y a lieu :

Une courte description du système récipient-fermeture utilisé pour le diluant de reconstitution vendu avec le produit doit être fournie, ainsi que l'identification des matériaux de construction de chaque composante d'emballage primaire, s'il y a lieu (dans le cas de diluants obtenus commercialement, veuillez fournir ces renseignements seulement si l'emballage primaire a été modifié);

- (e) Liste qualitative des composants des échantillons placebo utilisés dans les essais cliniques, s'ils diffèrent des composants énumérés à la section P1(b).

P 2 Développement pharmaceutique

Cette section doit contenir l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la forme posologique, la formule, le procédé de fabrication, le système récipient-fermeture, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'utilisation sont appropriés aux fins

spécifiées dans la demande. De plus, il faut préciser et décrire dans cette section la formulation et les attributs du procédé (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, le rendement du produit et la qualité du produit pharmaceutique.

Lorsque des produits stériles reconstitués doivent être dilués davantage, il faut démontrer la compatibilité avec tous les diluants potentiels sur une gamme de dilution. Ces études, incluant les tests visant à déterminer la pureté, l'activité, les particules sous visibles, le pH, etc., devraient de préférence être effectuées sur de plus vieux échantillons. Lorsque le type de contenant n'est pas précisé, il faut démontrer la compatibilité dans des contenants convenables. Si un ou plusieurs types de contenants ont été indiqués, il faut démontrer la compatibilité des adjuvants dans les contenants indiqués uniquement.

Demandes d'essais cliniques de phase I

Cette section ne doit être remplie que pour les produits stériles. Des résumés des études de compatibilité avec les diluants et les contenants doivent être inclus dans cette section.

Demandes d'essais cliniques de phase II et III :

Dans la mesure du possible, il faut fournir les renseignements concernant les aspects suivants du développement pharmaceutique :

- (a) La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients énumérés à la section P.1 doit faire l'objet d'une analyse. Pour les associations médicamenteuses, il faut fournir des détails sur les études relatives à la compatibilité mutuelle des substances médicamenteuses.
- (b) Produire un bref résumé décrivant la mise au point du produit pharmaceutique, en tenant compte de la voie d'administration et de l'usage proposé. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation (c.-à-d. composition) précédentes décrites à la section P.1 doivent être motivées, s'il y a lieu.
- (c) Expliquer le choix du procédé de fabrication décrit à la section P.3.3, et notamment ses aspects critiques. S'il y a lieu, on doit expliquer et justifier la méthode de stérilisation.
- (d) Préciser la compatibilité du produit pharmaceutique avec les diluants de reconstitution ou les dispositifs d'administration (p. ex. précipitation de la substance médicamenteuse en solution, adsorption sur les dispositifs d'injection, stabilité) afin de fournir des renseignements appropriés pour l'étiquetage.

P 3 Fabrication

Si une fiche maîtresse de médicament (FMM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis pour certains renseignements exclusifs, il faut fournir le numéro de FMM assigné par Santé Canada. Les promoteurs doivent s'assurer que la FMM a été enregistrée auprès de Santé Canada et qu'un numéro de la FMM a été assigné au dossier. Pour les fiches maîtresses de médicaments existantes, il faut s'assurer que l'information figurant dans la FMM est à jour (c.-à-d. mise à jour tous les deux ans) et que les données ont été reçues par Santé Canada. Une copie de la lettre d'accès doit être fournie sous forme de pièce jointe. Si le titulaire de la FMM fait appel à un agent canadien, il faut soumettre une lettre *du titulaire de la FMM* autorisant l'agent à agir en son nom, plutôt qu'une lettre provenant de l'agent canadien.

Pour plus de détails sur les exigences concernant les fiches maîtresses de médicaments, voir la ligne directrice de Santé Canada sur le *dépôt des fiches maîtresses de médicaments* et le renvoi à celle-ci).

P 3.1 Fabricant(s)

Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris de chaque entrepreneur, ainsi que de chaque centre ou installation de production devant participer à la fabrication et aux tests.

Sont incluses les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à la mise à l'épreuve, à l'importation, à l'entreposage et à la distribution du produit pharmaceutique, et plus particulièrement des lots utilisés pour les études cliniques. Si certaines sociétés ne sont responsables que d'étapes particulières du processus (p. ex. fabrication d'un produit intermédiaire), il faut l'indiquer. Dans la liste des fabricants, il faut indiquer le ou les centres de production ou de fabrication comme tels plutôt que les bureaux administratifs.

Il faut fournir une attestation soit dans le sommaire global de la qualité ou sous forme de pièce jointe confirmant que le produit pharmaceutique a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

P 3.2 Formule de lot

Il faut fournir une formule de lot comprenant une liste de tous les composants de la forme posologique à utiliser dans le procédé de fabrication, leur quantité par lot (surtitrages inclus) et une indication de leurs normes de qualité.

La formule de lot doit exprimer la quantité de chaque composant par lot et comporter une indication de la mesure ou du poids total du lot. Il faut inclure tous les composants utilisés dans le procédé de fabrication, qu'ils se retrouvent ou non dans le produit pharmaceutique final. Si la formulation du produit pharmaceutique comporte une partie active, il faut indiquer clairement la composition de l'ingrédient actif (p. ex. « 1 mg de l'ingrédient actif base = 1,075 mg de l'ingrédient actif sous forme de chlorhydrate »). Tous les surtitrages doivent être clairement indiqués (p. ex. « Comporte 5 kg de surtitrage de l'ingrédient pharmaceutique actif pour compenser les pertes de fabrication. »). Les tableaux sur la formule de lot doivent inclure les lots à utiliser dans l'essai clinique proposé.

Les composants doivent être désignés par leurs noms propres ou usuels, leurs normes de qualité (p. ex. USP, Ph.Eur., maison) et, s'il y a lieu, leurs grades (p. ex. « cellulose microcristalline NF (PH 102) »).

P 3.3 Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé

Les promoteurs doivent donner de plus en plus de détails sur le procédé de fabrication en passant de la phase I à la phase III. Ils doivent fournir un organigramme accompagné d'une description (phase II et phase III uniquement) résumant le procédé de fabrication du produit pharmaceutique. Le niveau de détails exigés à chacune des phases de la demande d'essai clinique est décrit ci-dessous.

Dans le cas des produits stériles, une description complète du procédé de fabrication doit également être fournie, *peu importe la phase de l'essai clinique*. De plus, il faut fournir des détails sur les méthodes de stérilisation et de lyophilisation (s'il y a lieu) pour toutes les demandes d'essais cliniques.

Demandes d'essais cliniques de phase I

Il faut fournir un organigramme du procédé de fabrication décrivant clairement l'ordre d'addition des composants et un résumé des opérations unitaires (p. ex. mélange, tri, etc.).

Demandes d'essais cliniques de phase II

Il faut fournir un organigramme et une description du procédé de fabrication. Des résumés détaillés des contrôles de procédés (p. ex. temps de mélange, points de virage pour les activités de séchage, etc.) ne sont pas requis, à l'exception du calibre des mailles et des cribles pour les formes posologiques solides à action immédiate.

La description du procédé de fabrication à la phase II doit être suffisamment détaillée pour répondre aux questions relatives à la qualité et à l'innocuité sans trop se limiter à l'optimisation du procédé.

En ce qui concerne les technologies ou les procédés de fabrication non conventionnels ou nouveaux, la description des contrôles des procédés critiques et les questions relatives à la biodisponibilité et à l'innocuité doivent être davantage détaillées à la phase II.

Demandes d'essais cliniques de phase III

Il faut fournir un organigramme et une description détaillée du procédé. Un résumé des paramètres du procédé et des contrôles en cours de fabrication (p. ex. temps de mélange/malaxage, température, pH pour les préparations des solutions) doit également être fourni. Les étapes critiques, les contrôles du procédé, les tests intermédiaires et les contrôles du produit fini doivent être identifiés et décrits de façon détaillée. Les promoteurs doivent à tout le moins indiquer le type d'équipement utilisé (p. ex. tambour culbuteur, homogénéisateur en ligne) et sa capacité de fonctionnement, s'il y a lieu.

P 3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I ou de phase II.]

Demandes d'essais cliniques de phase III

Les renseignements suivants doivent être fournis :

Étapes critiques : Indiquer les essais et les critères d'acceptation provisoires utilisés dans les contrôles des étapes critiques du procédé de fabrication du produit pharmaceutique, le cas échéant.

Intermédiaires : Fournir des renseignements sur la qualité et les contrôles provisoires sur les intermédiaires isolés aux différentes étapes du procédé, s'il y a lieu.

P 4 Contrôle des excipients

P 4.1 Spécifications

Il faut fournir les spécifications des excipients.

Il faut inclure les spécifications de tous les excipients, même ceux qui n'apparaissent pas dans le produit pharmaceutique final (p. ex. les solvants). Si la norme invoquée pour un excipient est une monographie officinale visée par l'annexe B, il suffit d'indiquer que l'excipient est testé conformément aux exigences de cette norme, plutôt que de reproduire les spécifications contenues dans la monographie officinale.

Si la norme invoquée pour un excipient n'est pas une monographie officinale visée par l'annexe B (p. ex. une norme interne) ou si elle comporte des tests s'ajoutant à ceux qui sont prévus dans la monographie officinale visée par l'annexe B, il faut fournir sous forme de pièce jointe distincte une copie des spécifications relatives à l'excipient.

Il faut fournir une confirmation de ce qu'aucun des excipients contenus dans le produit pharmaceutique n'est interdit pour les médicaments (drogues) par le *Règlement sur les aliments et drogues du Canada*.

Dans le cas des excipients déposés auprès de Santé Canada en tant que FMM, une lettre d'accès doit être fournie sous forme de pièce jointe. Pour plus de renseignements, veuillez consulter la ligne directrice de Santé Canada sur le dépôt des *fiches maîtresses de médicaments* et le renvoi à celle-ci.

P 4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

Dans le cas des excipients d'origine humaine ou animale, il faut fournir de l'information concernant les agents adventices (p. ex. sources, spécifications, description des tests effectués, données sur l'innocuité virale).

Cette information doit inclure la source biologique, le pays d'origine, le fabricant et une brève description de la conformité de l'usage sur la base des contrôles proposés.

En ce qui concerne la gélatine employée dans les produits pharmaceutiques, il faut fournir des données pour confirmer que la gélatine est exempte d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)/d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). Si le fournisseur de la gélatine a fait enregistrer une fiche maîtresse de médicament auprès de Santé Canada, une lettre d'accès doit être fournie.

Les renseignements à l'appui concernant les excipients d'origine humaine ou animale doivent être fournis sous forme de pièce jointe distincte.

P 4.6 Excipients nouveaux

Dans le cas des excipients employés pour la première fois dans un produit pharmaceutique ou administrés par une nouvelle voie, des renseignements complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles doivent être fournis, avec des renvois aux données justificatives (non cliniques et/ou cliniques) concernant l'innocuité en utilisant les sections pertinentes du Sommaire global de la qualité, selon la substance médicamenteuse et/ou la forme du produit pharmaceutique.

P 5 Contrôle du produit pharmaceutique

P 5.1 Spécification(s)

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Il faut fournir un sommaire de la ou des spécifications propres au produit pharmaceutique. La spécification est une liste de tests, de renvois à des méthodes d'analyse et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des gammes ou d'autres critères applicables aux tests décrits. Sont inclus les tests associés à la description, à l'identification, à la pureté et à l'activité, ainsi que les autres tests propres à la forme posologique.

La spécification peut être résumée conformément au modèle de Sommaire global de la qualité de Santé Canada comprenant les tests, les types de méthode, les sources, ainsi que les critères d'acceptation. Pour ce qui est du type de méthode, il faut indiquer le genre de méthode d'analyse employée (p. ex. visuelle, IR, UV, CLHP) et sa source, c'est-à-dire l'origine de la méthode d'analyse (p. ex. USP, BP, maison).

Demandes d'essais cliniques de phase II

Les spécifications sont considérées comme provisoires et peuvent être relativement larges puisqu'elles sont fondées sur un nombre limité de lots de développement. Une plus grande souplesse sera permise quant aux spécifications dont la justification scientifique est suffisante (voir section P.5.6 – *Justification de la spécification*).

Demandes d'essais cliniques de phase III

À la phase III, on s'attend à ce que les spécifications soient réévaluées avant la demande de phase III, à ce qu'elles reflètent celles des demandes de commercialisation et à ce qu'elles soient fondées sur des expériences de fabrication et des données relatives à la stabilité supplémentaires.

P 5.2 Méthodes d'analyse

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Demandes d'essais cliniques de phase II et III

Une brève description des méthodes d'analyse utilisées pour le produit pharmaceutique doit être fournie pour tous les tests inclus dans les spécifications du produit pharmaceutique (p. ex. CLHP en phase inversée, CG). Il n'est pas nécessaire de fournir des descriptions détaillées des méthodes d'analyse étape par étape, mais ces renseignements doivent être disponibles sur demande.

Sauf si elles sont modifiées, il n'est pas nécessaire de fournir une description des méthodes d'analyse officinales de l'annexe B.

P 5.3 Validation des méthodes d'analyse

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Demandes d'essais cliniques de phase II et III

Il faut fournir des renseignements sur la pertinence des méthodes d'analyse ainsi qu'un tableau récapitulatif des données de validation (p. ex., résultats et valeurs concernant la spécificité, la linéarité, les intervalles de linéarité, l'exactitude, la précision, la rigueur, la limite de détection et la limite de quantification, s'il y a lieu). Il n'est pas nécessaire de présenter des rapports de validation complets pour les demandes d'essais cliniques, mais ces renseignements doivent être disponibles sur demande.

Dans le cas des substances qui sont conformes à une monographie de l'annexe B, un renvoi à la monographie sera jugé suffisant pour toutes les demandes d'essais cliniques.

P 5.4 Analyses des lots

Il faut fournir une description des lots et des résultats des analyses de lots.

L'analyse des résultats doit être centrée sur les observations faites à l'égard des différents tests plutôt que sur des commentaires du genre « tous les tests sont conformes aux spécifications ». On peut inclure des gammes de résultats analytiques et toute tendance qui a été observée. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. les tests associés aux produits de dégradation individuelle et totale et les tests d'activité), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que des énoncés vagues du genre « dans les limites » ou « conforme ». Pour la présentation des résultats des analyses, il est important de préciser la méthode utilisée pour chacun des tests (type et source).

Les résultats des analyses des lots peuvent être fournis soit dans le Sommaire global de la qualité soit en présentant une copie du certificat d'analyse. Dans tous les cas, il faut préciser le numéro des lots, la taille des lots, la date et le centre de production, ainsi que les lots des substances médicamenteuses.

Demandes d'essais cliniques de phase I

Il faut fournir les résultats des analyses des lots à utiliser dans les essais cliniques proposés.

Demandes d'essais cliniques de phase II

Il faut fournir les résultats des analyses des lots à utiliser dans les essais cliniques proposés. Si les analyses des lots devant être utilisés dans l'étude proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt, les résultats des lots représentatifs du produit pharmaceutique peuvent être fournis à titre de données à l'appui, avec un engagement selon lequel les résultats de l'analyse du lot devant être utilisé dans ce protocole seront fournis avant le dosage.

Demandes d'essais cliniques de phase III

Il faut fournir les résultats des analyses des lots devant être utilisés dans l'essai clinique proposé, ou des lots représentatifs.

P 5.5 Caractérisation des impuretés

Il faut fournir des renseignements sur la caractérisation des impuretés, si cela n'a pas déjà été résumé dans la section « S.3.2 - Impuretés ».

Ces renseignements portent notamment sur les produits de dégradation (p. ex. provenant de l'interaction entre la substance médicamenteuse et les excipients ou le système récipient-fermeture), les solvants utilisés dans le procédé de fabrication du produit pharmaceutique, etc. Les tableaux du modèle de Sommaire global de la qualité (section S 3.2) peuvent être utilisés pour résumer ces renseignements.

Cette section peut également être utilisée pour signaler toute nouvelle impureté observée dans le produit pharmaceutique durant les essais sous contraintes (p. ex. test de photostabilité).

P 5.6 Justification de la ou des spécifications

[Il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de cette section pour les demandes d'essais cliniques de phase I.]

Le promoteur doit veiller à ce que la ou les spécifications incluent tous les tests et les critères d'acceptation propres au produit pharmaceutique et à ce que des limites raisonnables soient établies pour les produits de dégradation. Les critères d'acceptation doivent reposer sur l'expérience en matière de fabrication, les données sur la stabilité et les questions relatives à l'innocuité. En ce qui concerne les impuretés ou les produits de dégradation qui sont propres au produit pharmaceutique, les critères d'acceptation doivent être étayés par des études toxicologiques et des études d'innocuité pertinentes.

P 7 Système récipient-fermeture

Il faut fournir une description du ou des systèmes récipient-fermeture à utiliser dans l'essai clinique, y compris les matériaux de fabrication de tous les éléments de l'emballage. Ceci inclut des éléments d'emballage qui :

- a) entrent en contact avec le produit
- b) forment un écran protecteur en vue d'assurer la stabilité ou la stérilité
- c) servent à libérer le médicament
- d) sont nécessaires pour conserver la qualité du produit pharmaceutique durant son transport

Dans le cas des produits stériles, il faut indiquer dans cette section les méthodes de lavage, de stérilisation et de dépyrogénéation.

Dans le cas de formes posologiques pour lesquelles le potentiel d'interaction entre le produit et le système récipient-fermeture est plus élevé (p. ex. produits parentéraux, produits ophtalmiques, solutions orales), les promoteurs pourraient devoir fournir plus de détails.

P 8 Stabilité

P 8.1 Sommaire de la stabilité et conclusions

Il faut indiquer de façon sommaire les types d'études effectuées, les protocoles employés et les résultats des études.

On peut utiliser les tableaux du modèle de Sommaire global de la qualité pour résumer l'information sur les lots utilisés dans les études de stabilité. Il n'est pas nécessaire de fournir des données complètes sur la stabilité à long terme au moment du dépôt des demandes d'essais cliniques; il suffit de disposer de certaines données préliminaires sur la stabilité d'un ou de plusieurs lots représentatifs et de s'engager à contrôler la stabilité des échantillons de l'essai clinique (ou des lots représentatifs) conformément au protocole de stabilité jusqu'à ce que la durée de conservation du produit pharmaceutique ait été établie. Les données relatives à la stabilité de lots plus petits peuvent être considérées à titre de données d'appui si elles sont justifiées scientifiquement.

L'analyse des résultats doit être centrée sur les observations faites à l'égard des différents tests, plutôt que sur des commentaires du genre « tous les tests sont conformes aux spécifications ». On peut inclure des gammes de résultats analytiques et toute tendance observée. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. les tests d'activité et les tests associés aux produits de dégradation individuels et totaux), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » et « conforme ».

Dans le cas des produits stériles, un essai de stérilité doit être effectué au début et à la fin de la période de conservation proposée. Durant la mise au point, un essai de stérilité sera effectué régulièrement (p. ex. annuellement) jusqu'à ce que la durée de conservation soit établie avec certitude. Dans le cas des produits parentéraux, les particules sous-visibles doivent être signalées pour chaque nouvel essai jusqu'à ce que la durée de conservation soit établie. Les endotoxines bactériennes ne doivent être signalées qu'à l'intervalle de test initial.

Dans le cas des produits pharmaceutiques qui sont reconstitués ou dilués avant l'administration, il faut fournir les résultats des études de compatibilité et de stabilité pour toute la période d'utilisation. De plus, dans le cas des produits qui sont dilués ou reconstitués dans un système récipient-fermeture secondaire (c.-à-d. trousse de perfusion), des données sur la compatibilité

doivent être fournies à l'appui des conditions pendant l'utilisation dans ce système récipient-fermeture particulier.

Les données disponibles sur la stabilité fondées sur des essais à long terme et en temps accéléré pour le produit pharmaceutique doivent être fournies à chacune des phases de mise au point pour étayer les conditions d'entreposage et la durée de conservation.

Essais sous contraintes :

Dans le cas de certains produits pharmaceutiques, les essais sous contraintes des formes posologiques peuvent s'avérer appropriés pour évaluer le potentiel de changements des propriétés chimiques ou physiques. La nature de l'essai sous contrainte dépendra du type de produit pharmaceutique mis au point.

Durée de conservation et conditions d'entreposage proposées :

Les promoteurs doivent fournir les conditions d'entreposage proposées accompagnées des seuils de tolérance acceptables (p. ex. une plage de températures indiquant la température maximale et minimale) et la durée de conservation du produit pharmaceutique. Une limite maximale de température (p. ex., « Entreposer à une température ne dépassant pas 30 °C ») peut être acceptable si elle est étayée sur des preuves scientifiques.

D'après les résultats de l'évaluation de la stabilité, les promoteurs doivent ajouter d'autres précautions particulières (p. ex. « ne pas réfrigérer », « craint la lumière » et « craint l'humidité »).

P 8.2 Protocole de stabilité et engagement concernant la stabilité

Si l'on ne dispose pas, au moment du dépôt, de données complètes sur la stabilité à long terme à l'appui de la durée de conservation proposée, il faut fournir un engagement selon lequel la stabilité des échantillons de l'essai clinique, ou des échantillons considérés comme étant représentatifs des lots cliniques, sera contrôlée pendant toute la durée de l'essai clinique. Il faut également fournir un résumé du protocole de stabilité (p. ex. sous forme de tableau, résumant la fréquence des essais, les essais qui seront réalisés, etc.).

P 8.3 Données sur la stabilité

Les résultats des études de stabilité (p. ex. études à long terme, études en temps accéléré) devraient être présentés sous une forme appropriée, telle qu'un tableau, un graphique ou un exposé narratif.

Les résultats réels quant à la stabilité (c.-à-d. les données brutes) utilisés à l'appui de l'essai clinique doivent être fournis sous forme de pièce jointe distincte. Dans le cas des tests quantitatifs (p. ex. les tests associés aux produits de dégradation individuelle et totale et les tests d'activité), il faut veiller à fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues énoncés du genre « dans les limites » ou « conforme ».

Demandes d'essais cliniques de phase II et de phase III

Dans le cas où les méthodes d'analyse ne sont utilisées que dans les études de stabilité (c.-à-d. méthode d'essai indiquant la stabilité), et lorsqu'elles n'ont pas été résumées antérieurement, il faut fournir des détails concernant la méthode d'analyse ainsi qu'un tableau récapitulatif des données sur la validation conformément aux directives énoncées aux sections P.5.2 et P.5.3.

A Pièces jointes

Il faut fournir une liste des pièces jointes (p. ex. résultats réels quant à la stabilité (données brutes) spécifications pour les excipients officinaux non visés par l'annexe B, lettres d'accès aux fiches maîtresses de médicaments, lettres attestant que les matières sont exemptes d'ESB/EST, etc.).