



MODÈLE DE RAPPORT ANNUEL SUR UN PRODUIT BIOLOGIQUE

CONTEXTE

Le Rapport annuel sur un produit biologique (RAPB) constitue une exigence pour les drogues de l'Annexe D (produits biologiques) classées dans les groupes d'évaluation 2, 3 et 4. Cette exigence est définie dans la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)*, où les éléments du RAPB sont énumérés à la section 5.1. Toutefois, les directives qu'on y trouve prêtent à interprétation et par conséquent, les documents soumis sont de qualité variable. Le processus itératif actuellement utilisé pour préparer et examiner les RAPB est inefficace et il est exigeant tant pour le promoteur que pour l'organisme de réglementation.

BUT

Le présent document vise à faciliter la préparation et l'examen des RAPB, notamment par la réduction des renseignements superflus et manquants ainsi que du temps requis par les examinateurs pour trouver certains renseignements grâce à une présentation uniforme.

OBJECTIF

Fournir un modèle (ci-joint) qui fait consensus chez les examinateurs de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) concernant l'interprétation de la ligne directrice sur le RAPB en mettant l'accent sur le type de renseignements requis, le niveau de détail, la présentation des données et la structure générale.



RAPPORT ANNUEL SUR UN PRODUIT BIOLOGIQUE (RAPB)

NOTE

1. Tous les éléments du modèle doivent être traités. Lorsqu'un des éléments ne s'applique pas, ceci doit être indiqué clairement.

| | |
|-------------------------------------------------------------|---------------|
| Marque déposée ou marque nominative et dénomination commune | Produit ABC |
| Promoteur | Promoteur XYZ |
| Période visée par le rapport | 2012-2013 |
| Nombre de volumes soumis | 1 |
| Coordonnées de la personne-ressource pour le présent RAPB | |

NOTES

2. Inclure dans le rapport l'ensemble *i)* des produits⁴ approuvés⁵ associés à la marque déposée ou à la marque nominative du produit indiquée ci-dessus, *ii)* des installations qui participent à la fabrication des différents produits approuvés ou aux analyses de ceux-ci, *iii)* des lots du produit approuvé dont la production a débuté durant la période visée par le rapport, que ceux-ci soient destinés au marché canadien ou au marché étranger et *iv)* des analyses effectuées, durant la période visée par le rapport, en vue de la mise en circulation des lots, en cours de production ou pour évaluer la stabilité de chacun des produits approuvés.
3. Lorsqu'un produit est fabriqué selon différents procédés approuvés (p. ex. substance médicamenteuse aux échelles de 5 000 L et de 10 000 L, flacon de 100 mg et seringue préremplie) ou dans différentes installations (p. ex. flacon de 100 mg aux installations ABC et XYZ), l'information doit être communiquée séparément et clairement, par l'indication du type de produit ou du nom de l'installation (p. ex. « produit médicamenteux [flacon de 100 mg / ABC] »).
4. Le **produit** est la substance médicamenteuse (c.-à-d. le médicament formulé ou le médicament en vrac préformulé), les unités de produit médicamenteux (c.-à-d. le médicament formulé ayant subi un emballage primaire) et les trousse de produits médicamenteux (c.-à-d. les unités de produit médicamenteux assemblés dans un emballage secondaire contenant par exemple des flacons du produit lyophilisé et des flacons de diluant, ou des emballages contenant plusieurs contenants monodoses).
5. Le produit est considéré comme étant **approuvé** si tous les aspects de sa production (p. ex. installation, équipement, fabrication) et les analyses auxquelles il a été soumis ont été étayés par des documents, que le promoteur a soumis à l'examen de Santé Canada, et pour lesquels il a reçu, avant la fin de la période visée par le rapport, une *lettre de non-objection* (LNO) ou un *avis de conformité* (AC).

Section 1 : RENSEIGNEMENTS SUR LES INSTALLATIONS

NOTE

6. Fournir l'adresse de chacune des installations, ainsi qu'une brève description des activités qui s'y déroulent (p. ex. fabrication, analyse). Ces renseignements servent à confirmer l'exactitude du document certifié d'information sur le produit (DCIP) se trouvant dans les dossiers de Santé Canada et à établir l'ampleur des renseignements à fournir dans le rapport.

1.1. Substance médicamenteuse

| Installation | Adresse | Activité ou type de produit |
|----------------|------------------|-----------------------------|
| Installation A | Rue, ville, pays | Fabrication, analyse |
| Installation B | Rue, ville, pays | Fabrication |
| Installation C | Rue, ville, pays | Analyse |
| Installation D | Rue, ville, pays | Analyse |

1.2. Produit médicamenteux

1.2.1. Unité de produit médicamenteux

| Installation | Adresse | Activité ou type de produit |
|----------------|------------------|---------------------------------|
| Installation A | Rue, ville, pays | Fabrication, emballage, analyse |
| Installation B | Rue, ville, pays | Fabrication |

1.2.2. Trousse de produits médicamenteux *(le cas échéant)*

| Installation | Adresse | Activité ou type de produit |
|----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Installation G | Rue, ville, pays | <ul style="list-style-type: none"> Fabrication et emballage Poudre lyophilisée (100 mg/flacon) en flacon de 3 ml Diluant EI en flacon de 1 ml |

Section 2 : RENSEIGNEMENTS SUR LA PRODUCTION DES LOTS DE SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE ET DE PRODUIT MÉDICAMENTEUX

2.1 Lots de produit médicamenteux vendus sur le marché canadien

| Numéro d'identification du médicament (DIN) | Forme posologique | Concentration | Nombre de lots vendus |
|---------------------------------------------|-------------------------|---------------|-----------------------|
| 00000000 | Poudre lyophilisée | 100 mg/flacon | 5 |
| 00000001 | Solution pour injection | 100 mg/ml | 9 |

2.2 Disposition des lots

NOTES

7. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, indiquer sur une ligne distincte le nombre de lots interrompus¹¹, mis en quarantaine¹², rejetés¹³ ou mis en circulation¹⁴.
8. À des fins d'analyse des tendances, fournir les renseignements pour la période visée par le présent rapport et, s'ils sont disponibles, ceux de la période visée par le rapport précédent.
9. Pour chacun des lots interrompus, mis en quarantaine ou rejetés durant la période visée par le rapport, fournir un résumé comportant *i)* le numéro de lot, *ii)* l'étape de fabrication durant laquelle l'incident s'est produit, *iii)* un aperçu de l'incident et *iv)* un renvoi à la section 2.5 du rapport, où sont décrits les écarts ainsi que les mesures correctives et préventives connexes.
10. Expliquer la situation en ce qui concerne les lots ayant été mis en quarantaine au cours de la période visée par le rapport précédent (p. ex. leur disposition).
11. Un lot **interrompu** est un lot de produit intermédiaire dont le traitement n'a pas été terminé, p. ex. en raison d'un résultat d'analyse en cours de production indiquant une non-conformité ou d'une défectuosité de l'équipement.
12. Un lot **mis en quarantaine** est un lot de produit dont le traitement a été terminé, mais pour lequel la décision définitive concernant sa disposition est en attente, p. ex. en raison d'analyses incomplètes ou d'un examen en cours des dossiers du lot.
13. Un lot **rejeté** (raté) est un lot de produit dont le traitement a été terminé, mais qui n'a pas été jugé acceptable pour la distribution commerciale par le personnel compétent chargé de l'assurance de la qualité, p. ex. en raison de résultats d'analyse de la qualité indiquant une non-conformité ou d'un écart critique relevé durant l'examen des dossiers du lot.
14. Un **lot mis en circulation** (accepté) est un lot de produit qui a été jugé acceptable pour la distribution commerciale par le personnel compétent chargé de l'assurance de la qualité.

2.2.1 Substance médicamenteuse

| Nom de l'installation / Type de produit | Période visée par le présent rapport | | | | Période visée par le rapport précédent | | | |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| | Lots interrompus | Lots terminés | | | Lots interrompus | Lots terminés | | |
| | | Lots mis en quarantaine | Lots rejetés | Lots mis en circulation | | Lots mis en quarantaine | Lots rejetés | Lots mis en circulation |
| Installation A | 2 | 0 | 0 | 98 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| Installation B | 1 | 1 | 0 | 98 | 0 | 0 | 1 | 99 |

Précisions sur les lots interrompus, mis en quarantaine ou rejetés :

2.2.2. Produit médicamenteux

| Nom de l'installation / Type de produit | Période visée par le présent rapport | | | | Période visée par le rapport précédent | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| | Lots interrompus | Lots terminés | | | Lots interrompus | Lots terminés | | |
| | | Lots mis en quarantaine | Lots rejetés | Lots mis en circulation | | Lots mis en quarantaine | Lots rejetés | Lots mis en circulation |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Précisions sur les lots interrompus, mis en quarantaine ou rejetés :

2.3 Lots retraités

NOTES

15. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, énumérer dans une sous-section distincte les lots du produit approuvé entamés durant la période visée par le rapport et ayant dû subir un retraitement¹⁷.
16. Pour chacun des lots concernés, fournir *i)* le numéro de lot, *ii)* le nom de l'installation, *iii)* le type de produit, *iv)* la raison du retraitement, *v)* un aperçu des étapes de retraitement, *vi)* le statut réglementaire au Canada et *vii)* si le lot a été vendu au Canada.
17. Le **retraitement** est un procédé élaboré, validé, approuvé et consigné dans un dossier de lot à utiliser en cas de circonstances extraordinaires prévues, dans le cadre duquel un lot de produit intermédiaire ou de produit fini est réintroduit dans le processus habituel de fabrication et subit une ou plusieurs étapes de celle-ci

2.3.1 Substance médicamenteuse

(a) [Nom de l'installation – Type de produit]

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

2.3.2. Produit médicamenteux

(a) [Nom de l'installation – Type de produit]

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

2.4 Lots repris

NOTES

18. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, énumérer dans une sous-section distincte les lots de produit approuvé entamés durant la période visée par le rapport et ayant fait l'objet de reprises²⁰.

19. Pour chacun des lots concernés, fournir *i)* le numéro de lot, *ii)* le nom de l'installation, *iii)* le type de produit, *iv)* la raison des reprises, *v)* un aperçu des étapes de reprise, *vi)* le statut réglementaire au Canada, *vii)* les résultats de l'évaluation de la qualité du lot repris et *viii)* si le lot a été vendu au Canada.
20. Les **reprises** sont un procédé élaboré pour corriger un problème précis non prévu, par lequel un lot de produit intermédiaire ou de produit fini doit subir une ou plusieurs étapes pouvant être différentes de celles du processus de fabrication habituel. Si cela est jugé nécessaire, d'autres analyses sont effectuées pour vérifier que la qualité du produit repris n'a pas été compromise (p. ex. caractérisation étendue du produit, études de stabilité).

2.4.1 Substance médicamenteuse

(a) [Nom de l'installation – Type de produit]

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

2.4.2. Produit médicamenteux

(a) [Nom de l'installation – Type de produit]

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

2.5. Écarts critiques et cas de non-conformité

NOTES

21. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, fournir dans une section distincte la liste des écarts²³ critiques²⁵ et des cas de non-conformité²⁴.
22. Pour chaque incident, fournir un aperçu des enquêtes réalisées, ainsi que l'analyse des causes fondamentales, les mesures correctives et préventives qui ont été prises pour résoudre le problème et la façon dont le lot de produit a été disposé.
23. Un **écart** est un non-respect de la procédure établie (p. ex. dans la fabrication ou l'analyse). Un écart peut être délibéré (c.-à-d. prévu et approuvé à l'avance par le service d'assurance de la qualité) ou involontaire (c.-à-d. imprévu).
24. Un cas de **non-conformité** est présent lorsque les résultats d'analyse indiquent que les critères d'acceptation établis n'ont pas été satisfaits.
25. Tout écart **critique** ou cas non-conformité est susceptible de compromettre la qualité du produit et d'avoir des effets sur son innocuité ou son efficacité.

2.5.1 Substance médicamenteuse

(a) Installation A - Substance médicamenteuse XYZ

| Description de l'incident | Date de début de l'enquête | Cause fondamentale | Résolution – mesures correctives et mesures préventives (MCMP) | Disposition du produit |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Contamination microbiologique du bioréacteur de production de 12 000 L. | 2009-12-02 | Il a été confirmé que le milieu de culture utilisé dans le bioréacteur de 12 000 L était contaminé. Une fuite a été découverte dans le réservoir du milieu de culture. | Le réservoir a été remplacé. Un examen a aussi été effectué 6 mois plus tard concernant la contamination du réservoir et les activités d'entretien, et aucun problème n'a été relevé. | Le lot produit dans le bioréacteur contaminé a été jeté. |

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

| Description de l'incident | Date de début de l'enquête | Cause fondamentale | Résolution – mesures correctives et mesures préventives (MCMP) | Disposition du produit |
|---------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

2.5.2. Produit médicamenteux

(a) Installation A - Produit médicamenteux XYZ

| Description de l'incident | Date de début de l'enquête | Cause fondamentale | Résolution; mesures correctives et mesures préventives (MCMP) | Disposition du produit |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La présence d'une matière étrangère (huile) dans le produit en traitement a été constatée à l'étape B (regroupement) de la fabrication du lot 12345 (enquête sur la qualité n° 001). | 2009-12-12 | Plan d'entretien préventif inadéquat. | Le réservoir et ses différentes parties ont fait l'objet d'une intervention d'entretien correctif, et le plan d'entretien préventif a été mis à jour. | 500 L de produit ont été jetés (sous-bassin A), ce qui s'est traduit par une réduction de la taille du lot par rapport à celle qui est habituellement traitée (soit 3 000 L au lieu 3 500 L), mais celle-ci respectait quand même les paramètres prévus dans la licence. |

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

| Description de l'incident | Date de début de l'enquête | Cause fondamentale | Résolution; mesures correctives et mesures préventives (MCMP) | Disposition du produit |
|---------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

Section 3 : RENSEIGNEMENTS SUR L'EFFICACITÉ DES MÉTHODES D'ANALYSE

3.1 Analyses de mise en circulation des lots et de stabilité non valides

NOTES

26. Pour chacune des installations d'analyse, fournir dans une sous-section distincte la liste des méthodes d'analyse utilisées.
27. Pour chacune des méthodes d'analyse, fournir *i)* le nombre total d'analyses réalisées, *ii)* le nombre ou le pourcentage d'analyses non valides et *iii)* un résumé des causes de la non-validité des analyses, y compris les mesures correctives et préventives qui ont été prises.
28. À des fins d'analyse des tendances, fournir les renseignements pour la période visée par le présent rapport et, s'ils sont disponibles, ceux de la période visée par le rapport précédent.
29. Les analyses **non valides** correspondent aux tests interrompus en raison de problèmes pouvant compromettre la fiabilité des résultats obtenus (p. ex. défectuosité de l'équipement, erreur de l'opérateur, contrôle de la pertinence du système d'analyse non conforme).

(a) Installation A

| Nom de l'analyse | Période visée par le présent rapport | | | Période visée par le rapport précédent | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides | Explication ou cause et mesures correctives ou préventives prises | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides |
| Test d'activité (ELISA) | 67 | 6,0 % | Deux (2) des essais non valides sont attribuables à une erreur de l'analyste, et les autres, au non-respect des critères de validité de l'essai. | 55 | 5,4 % |
| Test d'activité (essai fonctionnel) | 55 | 3,6 % | Les essais non valides ont été attribués à une erreur de l'analyste. | 55 | 14,5 % |

| Nom de l'analyse | Période visée par le présent rapport | | | Période visée par le rapport précédent | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides | Explication ou cause et mesures correctives ou préventives prises | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides |
| Distribution de la taille moléculaire | 135 | 2,5 % | Les essais non valides étaient dus au manque de pertinence du système. | 120 | 1,2 % |
| pH | 167 | 0,0 % | | 155 | 0,0 % |
| Protéine | 243 | 0,0 % | | 250 | 0,0 % |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Nom de l'analyse | Période visée par le présent rapport | | | Période visée par le rapport précédent | |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides | Explication ou cause et mesures correctives ou préventives prises | Nombre total d'analyses effectuées | Pourcentage d'analyses non valides |
| | | | | | |
| | | | | | |

3.2 Réalisation de nouvelles analyses en raison de résultats non conformes aux spécifications (RNCS)

NOTES

30. Pour chacune des installations d'analyse, fournir dans une sous-section distincte la liste des méthodes d'analyse utilisées.
31. Pour chacune des méthodes d'analyse, fournir 1) le nombre total d'analyses réalisées, 2) le nombre d'analyses ayant produit des résultats non conformes aux spécifications (RNCS), 3) le nombre de RNCS confirmés par de nouvelles analyses et 4) un résumé des causes des RNCS non confirmés par de nouvelles analyses (faux), y compris les mesures correctives et préventives qui ont été prises.
32. À des fins d'analyse des tendances, fournir les renseignements pour la période visée par le présent rapport et, s'ils sont disponibles, ceux de la période visée par le rapport précédent.

(a) Installation A

| Nom de l'analyse | Période visée par le présent rapport | | | | Période visée par le rapport précédent | | |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------------|----------------|--------------------------|
| | Nombre total d'analyses effectuées | Nombre de RNCS | Nombre de RNCS confirmés | Précisions | Nombre total d'analyses effectuées | Nombre de RNCS | Nombre de RNCS confirmés |
| SE-HPLC | 5000 | 5 | 0 | Voir la note 1 ci-dessous. | 1000 | 0 | 0 |
| Note 1 : Il n'a pas été possible de confirmer la cause fondamentale. | | | | | | | |

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

| Nom de l'analyse | Période visée par le présent rapport | | | | Période visée par le rapport précédent | | |
|------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------------|------------|----------------------------------------|----------------|--------------------------|
| | Nombre total d'analyses effectuées | Nombre de RNCS | Nombre de RNCS confirmés | Précisions | Nombre total d'analyses effectuées | Nombre de RNCS | Nombre de RNCS confirmés |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Section 4 : RÉSUMÉ DES CHANGEMENTS

NOTES

33. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, fournir dans une sous-section distincte la liste des changements mis en œuvre durant la période visée par le rapport pouvant avoir des effets sur la qualité du produit (c.-à-d. changements de niveaux I, II et III), y compris ceux apportés aux procédés de fabrication et aux mesures de contrôle, ainsi que ceux relatifs aux fournisseurs de matières premières, aux spécifications pour les matières non officinales et aux méthodes d'analyse. Répéter la sous-section au besoin.
34. Pour chacun des changements de niveaux I et II, fournir le numéro de contrôle de la présentation canadienne et le statut réglementaire au Canada. Pour chacun des changements de niveau III, fournir la date de la notification annuelle.

4.1 Procédé de fabrication et mesures de contrôle

4.1.1 Substance médicamenteuse

(a) Installation A – Substance médicamenteuse XYZ

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|
| Augmentation de l'échelle de production aux étapes de la fermentation et de la purification. | Pour répondre à la demande croissante. | I | À présenter au premier trimestre de 2010. |

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|-------------------|---------------|----------------------|----------------------|
| | | | |
| | | | |

4.1.2 Produit médicamenteux

(a) Installation A - Produit médicamenteux XYZ

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| Modification de la concentration de l'ingrédient actif c.-à-d. 20 unités/ml plutôt que 10 unités/ml). | Pour tenir compte d'une nouvelle indication. | I | Approuvé par Santé Canada (n° contrôle de la SPDN : 456789) |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|-------------------|---------------|----------------------|----------------------|
| | | | |
| | | | |

4.2 Fournisseurs de matières premières et spécifications pour les matières non officinales

4.2.1 Substance médicamenteuse

(a) Installation A - Substance médicamenteuse XYZ

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Production d'une nouvelle banque de cellules primaire. | Adaptation à un nouveau milieu de fermentation sans matière première d'origine animale, humaine ou recombinante. | I | En cours d'examen (n° contrôle de la SPDN : 456789) |
| Les spécifications concernant le solvant A sont passées de celles de la USP aux limites établies par le fournisseur. | Le fournisseur ne peut garantir que le matériel répondra aux spécifications de la USP. | III | N° SGCHD : 000-000-0001 (notification annuelle fournie le 1 ^{er} décembre 2009). |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Situation réglementaire |
|-------------------|---------------|----------------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

4.2.2 Produit médicamenteux

(a) *Installation A - Produit médicamenteux XYZ*

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| Un excipient d'origine animale a été changé pour un excipient d'origine végétale. | Atténuation des risques d'EST. | II | Approuvé par Santé Canada (n° contrôle de la SPDN : 456789) |

(b) *[Nom de l'installation - Type de produit]*

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Situation réglementaire |
|-------------------|---------------|----------------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

4.3 Méthodes d'analyse

(a) *Installation A*

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Statut réglementaire |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remplacement du test de recherche des pyrogènes effectué chez le lapin par le test de LAL pour les endotoxines bactériennes. | Remplacement d'un test réalisé sur des animaux par une méthode in vitro. | II | La demande n'a pas encore été présentée. |
| Modification de la spécification pour le test d'activité. | Resserrement des critères d'acceptation. | III | N° SGCHD : 000-000-0001 (notification annuelle fournie le 1 ^{er} décembre 2009). |

(b) *[Nom de l'installation - Type de produit]*

| Brève description | Justification | Niveau du changement | Situation réglementaire |
|-------------------|---------------|----------------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

Section 5 : RÉSULTATS D'ANALYSE

NOTES

35. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, fournir dans une sous-section distincte la liste des analyses essentielles de

contrôle en cours de production (définis dans le DCIP) et de mise en circulation des lots.

36. Pour chacune des analyses, fournir les critères d'acceptation et l'échelle des valeurs de résultats, et indiquer les variations ou les tendances générales.
37. Pour chacune des analyses, fournir en annexe des graphiques de contrôle (indiquant les limites d'acceptation, la moyenne et l'écart type) qui font état de tous les lots fabriqués au cours de la période visée par le rapport. Si moins de 10 lots ont été fabriqués durant cette période, fournir les données concernant les 30 derniers lots (dont ceux des périodes visées par des rapports précédents) ou toutes les données disponibles sur les lots (si celles-ci concernent un nombre moins élevé de lots)
38. Si des tendances ou des variations sont relevées, fournir en Annexe un tableau résumant les données, y compris l'état d'avancement des enquêtes pertinentes.

5.1 Résultats d'analyses réalisées en cours de production

5.1.1 Substance médicamenteuse

(a) *Installation A - Substance médicamenteuse XYZ*

| Étape du procédé | Mesure de contrôle en cours de production | Critères d'acceptation ou limites d'intervention | Échelle des résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| Analyses d'échantillons de liquides de cultures cellulaires avant la récolte | Contamination microbienne | ≤ 1 CFU/ml | ≤ 1 CFU/ml (n = 25) | Aucune variation ou tendance n'a été observée. |
| Concentration/diafiltration | Conductivité | $\leq 1,25$ mS/cm | 0,75-1,23 mS/cm (n = 25) | Aucune variation ou tendance n'a été observée. |

(b) *[Nom de l'installation - Type de produit]*

| Étape du procédé | Mesure de contrôle en cours de production | Critères d'acceptation ou limites d'intervention | Échelle des résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

5.1.2 Produit médicamenteux

(a) [Nom de l'installation / Type de produit]

| Étape du procédé | Mesure de contrôle en cours de production | Critères d'acceptation ou limites d'intervention | Échelle des résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Étape du procédé | Mesure de contrôle en cours de fabrication | Critères d'acceptation ou limites d'intervention | Échelle de résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

5.2 Résultats des analyses de mise en circulation des lots

5.2.1 Substance médicamenteuse

a) *Installation A - Substance médicamenteuse XYZ*

| Analyse de mise en circulation des lots | Critères d'acceptation | Échelle des résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| Test d'activité | 80-120 % | 82-95 (n=45) | Aucune variation ou tendance n'a été observée. |
| SE-HPLC | Monomère \geq 98 % | 98,5-99,5 (n=45) | Aucune variation ou tendance n'a été observée. |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Analyse de mise en circulation des lots | Critères d'acceptation | Échelle de résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |

5.2.2 Produit médicamenteux

a) [Nom de l'installation / Type de produit]

| Analyse de mise en circulation des lots | Critères d'acceptation | Échelle des résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Analyse de mise en circulation des lots | Critères d'acceptation | Échelle de résultats (n) | Variations ou tendances observées |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |

Section 6 : ANALYSES DE STABILITÉ

NOTES

39. Pour chacune des installations de fabrication et chacun des types de produit, fournir dans une sous-section distincte la liste des lots ayant fait l'objet d'analyses de stabilité (p. ex. en raison d'engagements annuels, de changements au procédé de fabrication, de reprises), que celles-ci aient débuté, se soient poursuivies ou se soient terminées durant la période visée par le rapport.
40. Pour chacun des lots, fournir en annexe une représentation graphique des données de stabilité disponibles (un graphique par analyse), comprenant les critères d'acceptation, la droite de régression et les intervalles de confiance pertinents.
41. Si une tendance est relevée, fournir en Annexe un tableau résumant les données.
42. Le cas échéant, fournir un énoncé des engagements actuels relatifs au programme de stabilité et les changements à la durée de conservation, en faisant un renvoi au numéro de contrôle de la présentation connexe.

6.1 Lots destinés aux analyses de stabilité

6.1.1 Substance médicamenteuse

(a) Installation A - Substance médicamenteuse XYZ

| Numéro de lot | Taille du lot | Date du début de l'analyse | Conditions d'entreposage | Fréquence des analyses effectuées (et prévues) | Type d'analyse ou objet de l'analyse |
|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1001 | 10 kg | 2008-06-25 | 2-8°C | 3, 6, 9, 12, (18, 24, 36, 48, 60) mois | Exigence annuelle des BPF |

| Numéro de lot | Taille du lot | Date du début de l'analyse | Conditions d'entreposage | Fréquence des analyses effectuées (et prévues) | Type d'analyse ou objet de l'analyse |
|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1002 | 10 kg | 2008-06-25 | 2-8°C | 3, (6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60) mois | Exigence annuelle des BPF |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Numéro de lot | Taille du lot | Date de début de l'analyse | Conditions d'entreposage | Fréquence des analyses effectuées (et prévues) | Type d'analyse ou objet de l'analyse |
|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |

6.1.2 Produit médicamenteux

(a) Installation A - Produit médicamenteux XYZ

| Numéro de lot | Forme posologique et concentration | Date de début de l'analyse | Conditions d'entreposage | Fréquence des analyses effectuées (et prévues) | Type d'analyse ou objet de l'analyse |
|---------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 09001 | Poudre lyophilisée 100 mg/flacon | 2009-06-25 | 2-8°C | 3, (6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60) mois | Exigence annuelle des BPF |
| 09002 | Solution pour injection 100 mg/ml | 2009-01-15 | 2-8°C | 6, (18, 36, 60) mois | Étude de confirmation - nouveau site de remplissage (n° contrôle de la SPDN : 987654) |

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

| Numéro de lot | Forme posologique et concentration | Date de début de l'analyse | Conditions d'entreposage | Fréquence des analyses effectuées (et prévues) | Type d'analyse ou objet de l'analyse |
|---------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |

6.2 Résultats des analyses de stabilité

6.2.1 Substance médicamenteuse

(a) [Nom de l'installation - Type de produit]

(b) [Nom de l'installation - Type de produit]

6.2.2 Produit médicamenteux

(a) [Nom de l'installation – Type de produit]

(b) [Nom de l'installation – Type de produit]

Section 7 : ANALYSE DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES ATTRIBUABLES À LA QUALITÉ DU PRODUIT

NOTE

43. Fournir une liste et une évaluation des déclarations d'effets indésirables d'un médicament (EIM) soumises au Canada et à l'étranger qu'a reçu le promoteur durant la période visée par le rapport, et qui sont considérées comme liées ou potentiellement liées à la qualité du produit; ou fournir un énoncé clair confirmant qu'aucune déclaration EIM liée à la qualité du produit n'a été reportée durant la période visée par le rapport.

Section 8 : RAPPEL DE PRODUIT ET MESURES CORRECTIVES

NOTE

44. Fournir la liste des rappels de produit qui ont été diffusés durant la période visée par le rapport, en indiquant pour chacun d'eux (1) la cause, (2) la date de diffusion, (3) la liste des numéros de lot visés, en précisant ceux qui ont été distribués au Canada, et (4) un résumé des mesures correctives qui ont été prises; ou fournir un énoncé clair confirmant qu'aucun rappel de produit n'a été diffusé durant la période courante visée par le rapport.

Section 9 : DOCUMENT CERTIFIÉ D'INFORMATION SUR LE PRODUIT (DCIP)

NOTES

45. Fournir la confirmation que les changements mis en œuvre durant la période visée par le rapport ne nécessitent pas que le DCIP soit modifié ou qu'ils ont été pris en compte dans la version du DCIP qui se trouve actuellement dans les dossiers de Santé Canada, et qu'ils renvoient au numéro de version et au numéro de contrôle de la présentation connexe; ou fournir une version annotée et finale du DCIP révisé; ou fournir un engagement à soumettre un DCIP révisé à une date ultérieure (par exemple lors de l'achèvement d'un cycle annuel prévu de révision du DCIP).