



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8



9  
10  
11

# **ÉBAUCHE DE LA LIGNE DIRECTRICE**

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

12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

**La présente ligne directrice est distribuée uniquement à des fins de commentaires.**



Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

20  
21



22  
23  
24

Date de l'ébauche	2017/01/31
-------------------	------------

25  
26  
27  
28

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

29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

36

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

38

39

40

41

42 © Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2017

43

44

45

46 ***Également disponible en anglais sous le titre : Draft Guidance Document: Use of Certificates of***  
 47 ***Suitability as supporting information in Drug Submissions***

**48 AVANT-PROPOS**

49

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

54

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

61

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

68

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

71

---

## TABLE DES MATIÈRES

72			
73			
74	1	INTRODUCTION .....	1
75	1.1	Énoncés de la politique .....	1
76	1.1.1	Acceptation des certificats de conformité (CEP).....	1
77	1.1.2	L'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA) susceptibles d'être contaminés par	
78		des agents biologiques .....	1
79	1.1.3	Consultation de la documentation du Direction européenne de la qualité du	
80		médicament et soins de santé (EDQM) par Santé Canada .....	2
81	1.1.4	Bonnes pratiques de fabrication(BPF).....	2
82	1.2	Portée et application.....	2
83	2	DIRECTIVES SUR LA MISE EN OEUVRE.....	3
84	2.1	Renvoi à un certificats de conformité (CEP) .....	3
85	2.1.1	Attestations du fabricant de l'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA) qui	
86		doivent être présentées avec le certificats de conformité (CEP).....	3
87	2.1.1.1	Autorisations en matière d'accès .....	3
88	2.1.1.2	Autorisations relatives à la fabrication et à la mise à l'essai de l'Ingrédients	
89		Pharmaceutiques Actifs (IPA) .....	3
90	2.2	Présentation de l'information relative à l'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA)	
91		dans le module 3 du Common Technical Document (CTD) .....	4
92	2.2.1	Section S.2 .....	4
93	2.2.2	Section S.3 .....	5
94	2.2.3	Section S.4 .....	5
95	2.2.4	Section S.6 .....	6
96	2.2.5	Section S.7 .....	6
97	2.3	Cas où un certificats de conformité (CEP) est fourni pour appuyer en partie la	
98		présentation.....	6
99	2.3	Gestion du cycle de vie des certificats de conformité (CEP).....	7
100	2.3.1	Changements survenus après l'avis de conformité.....	7
101	2.3.2	Clôture, suspension et retrait des certificats de conformité (CEP).....	8
102	3	RÉFÉRENCES .....	9
103		ANNEXE A - MODÈLES D'ATTESTATIONS DU FABRICANT DE L'INGRÉDIENTS	
104		PHARMACEUTIQUES ACTIFS (IPA) .....	10
105			

## 106 **1 INTRODUCTION**

107  
108 Comme le prévoit l'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*, une présentation  
109 de drogue nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) doit contenir  
110 suffisamment de renseignements et de matériel pour permettre l'évaluation de l'innocuité et de  
111 l'efficacité de la drogue nouvelle.

112  
113 Le présent document vise à décrire les exigences relatives à la préparation de présentations  
114 prenant appui sur des certificats de conformité (CEP) émis par la Direction européenne de la  
115 qualité du médicament et soins de santé (EDQM) pour étayer l'innocuité et l'efficacité d'une  
116 drogue. Il a pour but de fournir des directives concernant la partie traitant de la qualité  
117 (c'est-à-dire [c.-à-d.] la chimie et la fabrication) des présentations de substances  
118 médicamenteuses qui sont déposées auprès de Santé Canada en vertu du titre 5 et du titre 8 de la  
119 partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* et qui sont accompagnées d'un CEP.

120  
121 Les promoteurs ont maintenant la possibilité de joindre un CEP aux présentations qu'ils déposent  
122 en vertu du titre 5 et du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* au lieu de  
123 fournir des informations complètes sur la fabrication ou un Dossier permanent de la substance  
124 active (DPSA) de type 1.

### 125 126 **1.1 Énoncés de la politique**

#### 127 128 **1.1.1 Acceptation des certificats de conformité (CEP)**

129  
130 Santé Canada se réserve le droit de déterminer l'acceptabilité d'un CEP individuel. Si un  
131 CEP est considéré comme ne fournissant pas de renseignements d'appui à un moment ou  
132 à un autre au cours du cycle de vie d'un produit pharmaceutique, Santé Canada  
133 demandera des renseignements complets au fabricant des ingrédients pharmaceutiques  
134 actifs (IPA) à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit pharmaceutique.

#### 135 136 **1.1.2 L'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA) susceptibles d'être contaminés par** 137 **des agents biologiques**

138  
139 Un DPSA est toujours requis pour les IPA susceptibles d'être contaminés par des agents  
140 adventices d'origine humaine, animale ou microorganique [par exemple (p. ex.)  
141 fermentation, IPA stériles]. Les CEP peuvent être utilisés pour accélérer le processus  
142 d'évaluation. Le CEP peut être versé au DPSA afin d'étayer la pertinence des méthodes  
143 d'analyse utilisées pour le contrôle de la qualité chimique de l'ingrédient pharmaceutique  
144 actif (IPA) et d'appuyer partiellement une période de contre-essai, s'il y a lieu.  
145 Santé Canada évaluera en détail les procédés de fabrication et les mesures de contrôle de  
146 la qualité microbiologique.

147 **1.1.3 Consultation de la documentation du Direction européenne de la qualité du**  
148 **médicament et soins de santé (EDQM) par Santé Canada**  
149

150 Santé Canada se réserve un droit d'accès aux rapports d'examen de l'EDQM s'il y a lieu,  
151 sous réserve d'ententes conclues avec l'EDQM.  
152

153 **1.1.4 Bonnes pratiques de fabrication(BPF)**  
154

155 Un CEP n'est pas considéré comme une preuve de conformité aux bonnes pratiques de  
156 fabrication (BPF) canadiennes en ce qui a trait aux IPA. Les CEP certifient que le  
157 contrôle de la pureté chimique et de la qualité microbiologique de la substance  
158 médicamenteuse d'un fabricant est assuré par les monographies de la Pharmacopée  
159 européenne.  
160

161 **1.2 Portée et application**  
162

163 La présente ligne directrice s'applique aux présentations de drogue nouvelle (PDN), aux  
164 présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), aux demandes d'essai clinique (DEC) ainsi  
165 qu'aux présentations de drogue pour usage vétérinaire se rapportant à des substances  
166 médicamenteuses d'origine synthétique ou semi-synthétique. Cette ligne directrice s'applique  
167 aux nouveaux ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et aux IPA existants. À ce titre, les  
168 principes décrits ci-dessous s'appliquent aussi aux demandes d'identification numérique de  
169 drogue (DDIN) dans les cas où le dépôt d'une fiche maîtresse (FM) aurait autrement été jugé  
170 nécessaire.  
171

172 Cette ligne directrice s'applique aux IPA dans les cas où une norme européenne est établie dans  
173 le cadre de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.).  
174

175 Les substances médicamenteuses qui ne sont pas entièrement caractérisées sont exclues de la  
176 présente ligne directrice.  
177

178 Cette ligne directrice ne s'applique pas aux médicaments biotechnologiques/biologiques  
179 (annexe D) ni aux médicaments radiopharmaceutiques (annexe C).  
180

181 Pour ce qui est des médicaments préparés à partir de microorganismes mais ne figurant pas dans  
182 l'annexe D (c.-à-d. les antibiotiques), il est toujours nécessaire de présenter une FM complète. Il  
183 est toutefois permis d'utiliser des CEP pour accélérer le processus d'évaluation. Le CEP peut et  
184 devrait être versé au DPSA afin d'étayer la pertinence des méthodes d'analyse utilisées pour le  
185 contrôle de la qualité chimique de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA).  
186  
187

## 188 2 DIRECTIVES SUR LA MISE EN OEUVRE

189  
190 Les promoteurs qui souhaitent tirer avantage de cette nouvelle option de dépôt doivent fournir les  
191 données suivantes lors de la soumission d'un supplément à une présentation de drogue  
192 nouvelle (SPDN) et d'un supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) :  
193

### 194 2.1 Renvoi à un certificats de conformité (CEP)

195  
196 Un CEP valide complet, comprenant toutes les annexes qui y font l'objet d'un renvoi ainsi que  
197 les attestations d'accompagnement fournies par le fabricant de l'IPA conformément au  
198 paragraphe 2.1.1 doit être présenté dans le module 1, à la section 1.2.3. La case du CEP destinée  
199 à la déclaration du droit d'accès doit être remplie par le détenteur du certificat. Lorsque le  
200 fabricant de l'IPA et le détenteur du CEP ne représentent pas la même entreprise, il peut être  
201 nécessaire de fournir des attestations supplémentaires. Consultez le Bureau des sciences  
202 pharmaceutiques (BSP) avant de présenter le CEP si le CEP est détenu par un courtier.  
203

#### 204 2.1.1 Attestations du fabricant de l'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA) qui 205 doivent être présentées avec le certificats de conformité (CEP)

##### 206 2.1.1.1 Autorisations en matière d'accès

207 L'attestation écrite suivante doit être fournie :  
208

- 209 1. Le CEP doit être accompagné d'une autorisation écrite du fabricant de l'IPA pour que  
210 Santé Canada puisse consulter le CEP ainsi que le rapport A et les spécifications  
211 autorisées par l'EDQM.  
212
- 213 2. Le fabricant de l'IPA doit attester qu'il fournira à Santé Canada un exemplaire du  
214 dossier complet de l'EDQM et de la correspondance connexe sous forme électronique  
215 à la demande de Santé Canada.  
216

##### 217 2.1.1.2 Autorisations relatives à la fabrication et à la mise à l'essai de l'Ingrédients 218 Pharmaceutiques Actifs (IPA)

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

- 221 1. Les BPF relatives aux IPA seront mises en application à partir du produit de départ  
222 autorisé par l'EDQM.  
223
- 224 2. Garantie écrite que la méthode de fabrication et les mesures de contrôle n'ont fait  
225 l'objet d'aucune modification importante à la suite de l'octroi du CEP, ou de la  
226 dernière révision de celui-ci, par l'EDQM;  
227

- 228 3. Que chaque lot de la substance médicamenteuse destinée au marché canadien fera  
229 l'objet de tous les essais supplémentaires et de toutes les conditions rattachés au CEP  
230 par l'EDQM ainsi que de tous les essais et limites s'ajoutant à ceux indiqués dans la  
231 monographie de la Pharmacopée européenne (par exemple, en ce qui concerne la  
232 répartition selon la taille des particules, la forme polymorphe spécifique) qui sont  
233 requis pour l'usage prévu de la substance.
- 234 4. Une attestation selon laquelle toutes les méthodes internes supplémentaires indiquées  
235 dans les spécifications du fabricant de l'IPA sont celles qui ont été présentées à  
236 l'EDQM et que ces méthodes sont utilisées comme il est décrit dans le dossier  
237 présenté à l'EDQM.
- 238 5. Que l'IPA qui sera produit à l'intention du marché canadien sera fabriqué selon un  
239 procédé de fabrication identique au procédé ayant été évalué par l'EDQM, et que tout  
240 essai en cours de fabrication ou tout essai portant sur des intermédiaires ayant été  
241 présenté à l'EDQM ou ayant été exigé par l'EDQM sera réalisé dans le cadre de la  
242 fabrication de l'IPA destiné au marché canadien.
- 243 6. Que les spécifications communiquées au demandeur reflètent les spécifications  
244 finales relatives à l'IPA qui ont été présentées à l'EDQM et ont été évaluées par  
245 l'EDQM.

## 2.2 Présentation de l'information relative à l'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (IPA) dans le module 3 du Common Technical Document (CTD)

250 L'information figurant dans la « Partie du demandeur » de la Fiche maîtresse de  
251 médicament (FMM) doit être obtenue auprès du fabricant de l'IPA et être complétée au moyen  
252 des propres données du promoteur au besoin. Cette information doit être à jour et doit être  
253 fournie dans la section appropriée du module 3 du *Common Technical Document* (CTD) plutôt  
254 qu'en un seul bloc. Peu importe l'information obtenue du fournisseur de la substance  
255 médicamenteuse, le fabricant de la forme posologique doit s'assurer que la qualité de cette  
256 substance médicamenteuse convient à l'utilisation de celle-ci dans un produit médicamenteux et  
257 qu'elle satisfait à la norme citée tout au long de la période de contre-essai de la substance en  
258 question. Seules les sections du CTD indiquées ci-dessous doivent être incluses dans le  
259 module 3. L'information fournie sur l'IPA dans le Document certifié d'information sur le  
260 produit (DCIP) doit être fournie en entier.

262 Dans une présentation renvoyant à un CEP valide, l'information figurant dans le module 3 doit  
263 être fournie dans le SPDN et le SPADN, comme suit :

### 2.2.1 Section S.2

- 267 a. La section S.2.1 doit confirmer que l'IPA proviendra uniquement des établissements  
268 de fabrication inscrits sur le CEP.



- 269            b. Un diagramme détaillé du procédé lié à la substance chimique doit être inclus  
270            dans la section S.2.2 (a) afin de déclarer que le produit de départ a été accepté par  
271            l'EDQM.
- 272            c. Il n'est pas nécessaire de fournir des renseignements détaillés pour ce qui est des  
273            sections S.2.2 à S.2.6.

### 274            **2.2.2 Section S.3**

- 275
- 276
- 277            a. Il n'est pas nécessaire de présenter les données produites pour appuyer l'élucidation  
278            de la structure de l'IPA.
- 279            b. La dose maximale journalière (DMJ) et les voies d'administration d'une substance  
280            active ayant été approuvées en Europe servent de fondement à l'établissement de  
281            limites acceptables dans le cadre de l'évaluation d'un CEP. Si le demandeur déclare  
282            une nouvelle voie d'administration ou une DMJ supérieure aux DMJ connues, il  
283            pourrait être nécessaire de revoir en conséquence l'information connexe. Le  
284            demandeur doit indiquer toute divergence entre les données européennes et  
285            canadiennes concernant la posologie et l'administration de l'IPA et fournir une  
286            justification indiquant que l'information utilisée pour accepter les limites figurant sur  
287            le CEP est valable pour le dossier canadien.
- 288            c. Toutes les impuretés que l'IPA est susceptible de contenir doivent être indiquées sous  
289            forme de tableau comprenant de brèves précisions à savoir si les impuretés sont issues  
290            des procédés de transformation ou sont des produits de dégradation. Cette information  
291            doit être suffisante pour remplir la section du DCIP consacrée aux impuretés et  
292            déclarer les impuretés qui ne font pas l'objet d'analyses systématiques mais qu'il  
293            pourrait être nécessaire d'analyser à la suite de mesures de contrôle des changements.

### 294            **2.2.3 Section S.4**

295

296

297            Les méthodes d'analyse et les rapports de validation dont elles font l'objet doivent aussi  
298            être communiqués si les méthodes utilisées diffèrent de celles ayant été autorisées par  
299            l'EDQM (c.-à-d. la méthode issue de la Pharmacopée européenne ou la méthode jointe en  
300            annexe au CEP).

301

302            Les spécifications du fabricant de l'IPA doivent être présentées et être accompagnées des  
303            spécifications du fabricant de la forme posologique en matière de mise en circulation. Les  
304            spécifications établies par le fabricant de la forme posologique concernant la substance  
305            médicamenteuse doivent concorder avec les spécifications du fabricant de l'IPA et le  
306            CEP. Les promoteurs sont fortement incités à adopter une norme de la Pharmacopée  
307            européenne à l'égard de la substance médicamenteuse afin d'éviter la nécessité de fournir  
308            des données supplémentaires touchant la validation de la méthode et d'accroître le temps  
309            consacré à l'examen.

310 Les spécifications relatives à la substance médicamenteuse établies par le site d'essai de  
311 mise en circulation à l'égard de l'IPA doivent être fournies. Toute différence entre ces  
312 spécifications et les spécifications que le fabricant de l'IPA a présentées à l'EDQM aux  
313 fins d'évaluation doit être abordée et justifiée.

314  
315 Les résultats d'analyses de lots concernant deux lots de l'IPA doivent être fournis. Ces  
316 lots doivent comprendre les lots de l'IPA utilisés dans les lots pivots du produit  
317 médicamenteux (p. ex. les lots utilisés aux fins d'études de bioéquivalence ou les deux  
318 lots utilisés aux fins d'essais cliniques de phase III).

319  
320 Si une norme différente est déclarée, le demandeur est informé que les spécifications  
321 doivent comprendre une analyse de dépistage d'autres impuretés comme indiqué sur le  
322 CEP et doit faire état du fait que les méthodes d'analyse proposées permettent d'assurer  
323 le contrôle adéquat des impuretés mentionnées dans la liste de transparence de la  
324 monographie de la Pharmacopée européenne, si les impuretés en question sont liées à la  
325 voie de synthèse lorsque ces impuretés ne sont pas précisées par la norme proposée.

#### 326 327 **2.2.4 Section S.6**

328  
329 a. Il n'est pas nécessaire de fournir de la documentation à l'appui du système récipient-  
330 fermeture (SRF), sauf si le CEP n'indique rien concernant la période de contre-essai  
331 et le conditionnement.

#### 332 333 **2.2.5 Section S.7**

334  
335 a. Il n'est pas nécessaire de fournir des données en matière de stabilité si les conditions  
336 d'entreposage proposées et la période de contre-essai déclarée par le promoteur sont  
337 les mêmes que celles mentionnées sur le CEP.  
338 b. Les conditions d'entreposage d'une substance médicamenteuse importée au Canada  
339 doivent être déclarées conformément à la ligne directrice intitulée *Qualité (chimie et*  
340 *fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de*  
341 *drogue nouvelle (PADN).*

### 342 343 **2.3 Cas où un certificats de conformité (CEP) est fourni pour appuyer en partie la** 344 **présentation**

345  
346 Un DPSA doit être fourni dans tous les cas mentionnés ci-dessous, mais le CEP peut être fourni  
347 pour appuyer en partie la présentation et accélérer le processus d'évaluation.

348  
349 a. En ce qui a trait à un IPA stérile, la présentation doit contenir des renseignements complets  
350 sur les procédés de stérilisation appliqués à l'IPA et au système récipient-fermeture, ainsi que

*Ébauche de la ligne directrice – Uniquement à des fins de commentaires*

---

- 351 les résultats complets de validation de ces procédés, et le CEP peut être utilisé à l'appui des  
352 étapes ayant précédé les étapes de stérilisation.  
353
- 354 b. Un CEP peut être utilisé à l'appui d'un produit de départ lorsque la Pharmacopée européenne  
355 comprend une monographie sur le produit de départ en question et que les transformations  
356 subséquentes sont entièrement décrites dans le DPSA.  
357
- 358 c. Un CEP peut être versé dans un DPSA en ce qui concerne les formes similaires du même  
359 IPA (p. ex. hydrate par comparaison à anhydre) afin d'appuyer les aspects de la fabrication et  
360 de la mise à l'essai de l'IPA. Un tableau de comparaison de l'information versée au dossier  
361 de l'EDQM concernant le CEP et de l'information présentée au sujet de la forme représentée  
362 dans le DPSA doit être fourni dans la section 1.0.7 de la note générale à l'évaluateur.  
363
- 364 d. Un CEP peut être déposé pour appuyer en partie une norme visant la substance  
365 médicamenteuse autre que la norme de la Pharmacopée européenne. Par exemple, si une  
366 norme de la pharmacopée des États-Unis (USP) est déclarée, la documentation justificative  
367 présentée doit faire état de l'équivalence des méthodes. Les spécifications, y compris la  
368 méthode d'analyse des substances apparentées qui a été utilisée pour contrôler la substance  
369 médicamenteuse, doivent être les mêmes spécifications et la même méthode qui ont été  
370 présentées à l'EDQM. Si aucune méthode de l'USP n'est utilisée en plus des méthodes ayant  
371 servi de fondement à la déclaration d'une norme de la Pharmacopée européenne à l'égard  
372 d'impuretés abordées spécifiquement dans l'USP, il faut aborder la pertinence de la  
373 spécification pour ce qui est de démontrer la conformité à la norme de l'USP.  
374

## 375 **2.3 Gestion du cycle de vie des certificats de conformité (CEP)**

376

### 377 **2.3.1 Changements survenus après l'avis de conformité**

378

379 Lorsqu'un CEP a été utilisé à l'appui d'une autorisation de mise en marché d'un  
380 médicament au Canada, il est prévu que le CEP demeurera valide pendant toute la durée  
381 du cycle de vie du produit médicamenteux. Le client utilisant l'IPA pour le marché  
382 canadien doit être informé immédiatement de tout changement touchant l'état du CEP. Le  
383 retrait d'un CEP par l'EDQM ou le détenteur, ainsi que la suspension ou l'annulation  
384 d'un CEP doivent être suivis d'une mesure appropriée de la part du détenteur du DIN  
385 étant donné la possibilité que la source de l'IPA ne soit plus jugée acceptable par  
386 Santé Canada.  
387

388 Il incombe au détenteur d'un certificat de conformité de tenir à jour le dossier de  
389 certification et d'informer ses clients de tous les changements apportés au dossier qui ont  
390 une incidence sur la qualité de l'IPA. Le fabricant de l'IPA doit fournir à ses clients la  
391 version révisée du CEP et les renseignements révisés du module 3 lorsque la révision de

392 ceux-ci comprend des changements apportés aux renseignements qui seraient considérés  
393 comme équivalant aux renseignements qui seraient présentés dans la partie du demandeur  
394 d'un DPSA. Le détenteur du DIN est tenu d'utiliser un IPA de qualité appropriée dans  
395 son produit médicamenteux et doit s'assurer de fournir suffisamment de précisions sur la  
396 fabrication au fabricant de produits médicamenteux afin qu'il puisse évaluer l'incidence  
397 des changements sur le contrôle de la qualité de l'IPA et sur le produit médicamenteux.

398  
399 Le détenteur du DIN doit présenter un document réglementaire approprié à Santé Canada  
400 au besoin et conformément à la ligne directrice intitulée *Changements survenus après*  
401 *l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité*. La version révisée du CEP et les  
402 attestations d'accompagnement doivent être utilisées pour appuyer la présentation  
403 subséquente de documents réglementaires concernant les produits médicamenteux dont  
404 l'IPA provient de cette source.

405 Voici des exemples à cet égard :

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

418

### 419 **2.3.2 Clôture, suspension et retrait des certificats de conformité (CEP)**

420

421 Il est interdit d'offrir sur le marché canadien un produit fabriqué à partir d'une substance  
422 médicamenteuse dont le CEP a été suspendu ou retiré.

423

424 Au moment de la clôture, de la suspension ou du retrait d'un CEP, le détenteur du DIN  
425 doit en informer immédiatement la Direction de la conformité des produits de santé. Si  
426 nécessaire, des mesures correctives appropriées doivent être prises, comme le retrait des  
427 lots concernés conformément aux procédures de retrait, la création d'un plan d'action  
428 pour éviter une pénurie de produits, et le dépôt d'une présentation de drogue comportant  
429 les changements à apporter à la fabrication pour gérer efficacement les problèmes  
430 d'innocuité éventuels.

431

432 Lorsque un CEP est suspendu en raison de problèmes liés aux BPF, Santé Canada  
433 conserve le pouvoir de décider des mesures appropriées à prendre relativement à la mise  
434 en marché du produit. Une fois qu'un CEP est rétabli par l'EDQM, la mise en marché du  
435 produit ne peut débiter avant que Santé Canada n'ait autorisé l'établissement de  
436 fabrication à mettre la substance médicamenteuse en marché conformément aux  
437 procédures de Santé Canada.

438

### 439 **3 RÉFÉRENCES**

440

441 1. *Ligne directrice : Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue*  
442 *nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN).*

443

444 2. *Ébauche de la ligne directrice : Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences*  
445 *administratives.*

446

447 3. *Ligne directrice : Changements survenus après l'avis de conformité (AC) :*  
448 *Document sur la qualité.*

449

450 **ANNEXE A - MODÈLES D'ATTESTATIONS DU FABRICANT DE L'INGRÉDIENTS**  
451 **PHARMACEUTIQUES ACTIFS (IPA)**

452  
453  
454

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

456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486

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

Ébauche de la ligne directrice – Uniquement à des fins de commentaires

---

487 8. J'atteste que les spécifications communiquées au demandeur reflètent l'ensemble final  
488 des spécifications relatives à l'IPA ainsi que les méthodes internes mentionnées dans les  
489 spécifications qui ont été présentées à l'EDQM et ont été évaluées par l'EDQM.

490

491

492

493

494 Signé par [nom du représentant autorisé]

495 [Titre de poste]

496 [Nom du fabricant de l'IPA]