



AVIS

Notre référence : 16-106660-852

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : Q7 Q&A: Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Q7 Q&A: Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs.

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>).

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Division des politiques et de la planification stratégique
Téléphone : 613-954-6785
Télécopieur : 613-952-9805
Courriel : Insp_pol@hc-sc.gc.ca



DOCUMENT FOIRE AUX QUESTIONS

Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs
ICH thème Q7

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/06/10
Date mis en vigueur	2016/06/10

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 (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

also available in English under the following Title: : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guidance: Q7 Q&A: Good Manufacturing Practices Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

AVANT-PROPOS

Afin de faciliter la mise en œuvre de la ligne directrice Q7, les experts de l'ICH ont préparé une série de questions et réponses.

Historique du document

Code	Historique	Date
Q7 – Foire aux questions	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4	10 juin 2015

Références

Ces documents sont publiés (en anglais) sur le site www.ich.org.

- ICH E2E Pharmacovigilance Planning Novembre 2004
- ICH Q1A(R2) Stability testing of new drug substance and products Février 2003
- ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin Septembre 1999
- ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Construct in Cells Used for the Production of r-DNA derived protein products Novembre 2005
- ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products Juillet 1997
- ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Mars 1999
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice of APIs Novembre 2000
- ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development Août 2009
 - Part I: 'Pharmaceutical Development' Novembre 2006
 - Part II: 'Annex to Pharmaceutical Development' Novembre 2008
- ICH Q9 Quality Risk Management et ICH Q9 Briefing pack Novembre 2005
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems Juin 2008
- ICH Q-IWG Training Programme for ICH Q8/Q9/Q10 Novembre 2010
- ICH Q11 Development and Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients Mai 2012

Table des matières

1.	INTRODUCTION - PORTÉE.....	1
2.	GESTION DE LA QUALITÉ	2
3.	PERSONNEL	4
4.	BÂTIMENTS ET INSTALLATIONS - CONFINEMENT	5
5.	ÉQUIPEMENT DE FABRICATION - ENTRETIEN ET NETTOYAGE	7
6.	DOCUMENTS ET DOSSIERS	10
7.	GESTION DES MATIÈRES	12
8.	CONTRÔLES DE PRODUCTION ET EN COURS DE FABRICATION	15
9.	EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE À DES FINS D'IDENTIFICATION DES IPA ET DES PRODUITS INTERMÉDIAIRES	16
10.	ENTREPOSAGE ET DISTRIBUTION	17
11.	CONTRÔLES EN LABORATOIRE	19
12.	VALIDATION.....	22
13.	CONTRÔLE DES CHANGEMENTS	24
14.	REJET ET RÉUTILISATION DES MATÉRIAUX	25
15.	PLAINTES ET RAPPELS.....	26
16.	FABRICANTS (Y COMPRIS LABORATOIRES) EN SOUS-TRAITANCE.....	27
17.	AGENTS, COURTIERS, NÉGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RÉEMBALLEURS ET RÉÉTIQUETEURS	29
18.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES APPLICABLES AUX IPA FABRIQUÉS PAR UN PROCÉDÉ DE CULTURE CELLULAIRE/FERMENTATION.....	31
19.	IPA DESTINÉS À DES ESSAIS CLINIQUES	33
20.	GLOSSAIRE.....	33
21.	ANNEXE A : FOIRE AUX QUESTIONS AVEC RENVOIS AUX SECTIONS RESPECTIVES DE LA LIGNE DIRECTRICE Q7 DE L'ICH	35

PRÉFACE

Depuis la publication de la ligne directrice Q7 de l'ICH, l'application à l'échelle mondiale de celle-ci a donné lieu à des demandes visant à clarifier des incertitudes relatives à l'interprétation de certaines sections. Cette foire aux questions a pour but de répondre à ces demandes.

La ligne directrice Q7 de l'ICH devrait être lue en entier sans égard à la nature des activités de fabrication en cours afin de bien comprendre les liens entre certaines sections et d'assurer la mise en œuvre réussie des bonnes pratiques de fabrication (BPF) à toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement en ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), y compris la distribution. Un tableau en annexe du document montre les liens entre les questions et réponses et les sections pertinentes de la ligne directrice Q7 de l'ICH et d'autres lignes directrices de l'ICH.

L'ICH tient à reconnaître le travail accompli par le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme). Le PIC/S a contribué à la préparation du présent document en sélectionnant et en examinant les questions et réponses pertinentes recueillies pendant les séances de formation tenues après la mise en œuvre de la ligne directrice Q7 et a transmis les résultats de ces examens au groupe de travail international sur la ligne directrice Q7 de l'ICH aux fins d'étude et de consolidation, suivant le cas. Des questions supplémentaires ont été élaborées d'après les réponses obtenues à la suite d'un sondage de l'ICH. Le PIC/S a continué de collaborer à la préparation du document en tant que partie intéressée de l'ICH.

À noter que la ligne directrice Q7 de l'ICH devrait être appliquée de concert avec les principes établis pour le développement et la fabrication dans la directive Q11 de l'ICH [voir la définition des produits de départ; voir aussi la partie II de la directive Q8(R2) de l'ICH], pour la gestion des risques liés à la qualité (ICH Q9) et pour les systèmes de qualité pharmaceutique (ICH Q10). Les principes des BPF décrits dans la ligne directrice Q7 devraient être appliqués sans égard à l'approche adoptée pour la mise au point et la fabrication des produits pharmaceutiques.

La ligne directrice Q7 de l'ICH décrit également les principes des BPF applicables à la fabrication des IPA utilisés dans les essais cliniques (section 19) et pour les IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire ou de fermentation (section 18).

1. INTRODUCTION - PORTÉE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
1.1	juin 2015	Les BPF établies dans la ligne directrice Q7 devraient-elles être appliquées aux étapes de fabrication précédant l'introduction des « produits de départ des IPA » définis, c'est-à-dire les étapes non identifiées en gris au tableau 1?	<p>La ligne directrice Q7 de l'ICH ne s'applique pas aux étapes précédant l'introduction du produit de départ de l'IPA. Cependant, on s'attend à ce que des mesures de contrôle convenant à la production du produit de départ de l'IPA soient appliquées (ICH Q7, section 1.3).</p> <p>En général, le produit de départ de l'IPA est défini dans la présentation réglementaire du demandeur et approuvé au cours du processus d'examen réglementaire. Des directives supplémentaires sont fournies pour définir et justifier le produit de départ de l'IPA provenant de diverses sources (ICH Q11, section 5); pour les banques de cellules primaires, consulter les lignes directrices Q5B et Q5D de l'ICH.</p>
1.2	juin 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH s'applique-t-elle aux étapes de fabrication pour l'ajout d'une ou de plusieurs substances à un IPA (p. ex. pour stabiliser l'IPA)?	Lorsqu'un mélange est répertorié dans la présentation réglementaire en tant qu'IPA dans une région ou un pays dans lequel il est utilisé dans un produit pharmaceutique (médicinal), la ligne directrice Q7 devrait s'appliquer à la fabrication de ces mélanges [ICH Q7, section 1.2, 20 - voir le glossaire pour la définition du terme « ingrédient pharmaceutique actif (IPA) »].

2. GESTION DE LA QUALITÉ

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
2.1	Juin 2015	Que veut-on dire par « unité de qualité indépendante de la production »?	L'intention du terme « indépendant » est de prévenir tout conflit d'intérêts et d'assurer une prise de décision impartiale en matière de qualité dans la structure organisationnelle. La personne de l'unité de qualité à qui incombe la décision finale (p. ex. décision de libération d'un lot) ne doit pas avoir de responsabilités à l'égard des activités de production (ICH Q7, section 2.13).
2.2	Juin 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH exige-t-elle que l'unité de qualité effectue les essais de libération de l'IPA?	<p>Bien que l'unité de qualité soit responsable de la libération de l'IPA, qui inclut la surveillance des essais et des résultats, la ligne directrice Q7 de l'ICH n'établit pas de façon spécifique qui doit effectuer les essais. Dans le glossaire de la ligne directrice Q7 (ICH Q7, section 20), le terme « contrôle de la qualité » renvoie aux activités et non pas à la structure organisationnelle.</p> <p>Pour obtenir des exemples de responsabilités en matière de qualité en ce qui a trait aux essais et à la libération, consulter les sections 2.13, 2.22 et 11.12 de la ligne directrice Q7. Des mesures de contrôle adéquates en laboratoire doivent être adoptées (ICH Q7, sections 11.10 et 16.10), peu importe à qui effectue les essais.</p>
2.3	Juin 2015	Outre l'unité de qualité, d'autres départements peuvent-ils être	Oui. L'unité de qualité est chargée d'établir un système de libération ou de rejet des matières premières, des produits

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		responsables de la libération des matières premières et des produits intermédiaires?	intermédiaires et du matériel d'emballage et d'étiquetage. Cette responsabilité ne peut pas être déléguée [ICH Q7, section 2.22(2)]. Le système établi par l'unité de qualité peut permettre à « d'autres départements » de libérer des matières premières et des produits intermédiaires, sauf des produits intermédiaires destinés à une utilisation hors du contrôle du fabricant d'origine [ICH Q7, section 2.22(1)], dans la mesure où l'unité de qualité conserve les fonctions de surveillance et de responsabilité globale.
2.4	Juin 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH exige-t-elle que l'échantillonnage soit fait par l'unité de qualité?	Non. La ligne directrice Q7 de l'ICH n'établit pas expressément qui doit procéder à l'échantillonnage (ICH Q7, section 2.22). Cependant, l'unité de qualité a la responsabilité d'examiner et d'approuver les plans d'échantillonnage (ICH Q7, section 11.12) et les procédures. L'échantillonnage doit être fait par du personnel qualifié (ICH Q7, section 3.10) et être documenté de façon appropriée, conformément aux critères établis à la section 6.52 de la ligne directrice Q7.
2.5	Juin 2015	À quelle fréquence doit-on procéder à un examen de la qualité des produits?	En général, on exige un examen de la qualité des produits une fois par année. Les échéanciers des examens peuvent être ajustés en fonction de la durée des activités de fabrication et des productions consécutives de produits, avec justification pertinente. Même s'il n'y a eu aucune activité de fabrication pendant la période d'examen, l'examen de la qualité doit être fait conformément à la section 2.50 de la ligne directrice Q7 et

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>porter notamment sur la stabilité, les retours, les plaintes et les rappels.</p> <p>Par exemple, un examen de la qualité des produits peut porter sur plus ou moins 12 mois, selon la durée de la production de lots consécutifs (ICH Q7, section 2.50; ICH Q10, section 2.6).</p>
2.6	Juin 2015	L'évaluation des résultats d'un examen de la qualité des produits doit-elle inclure l'analyse des tendances?	En général, l'analyse des tendances constitue un élément important de la vérification de la constance du procédé dans le cadre de l'examen de la qualité des produits (ICH Q7, sections 2.50 et 2.51). Les outils statistiques pouvant servir à cette fin sont décrits à l'annexe I.9 de la directive Q9 de l'ICH.

3. PERSONNEL

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
3.1	Juin 2015	Quelle est la portée de l'énoncé « la formation doit faire l'objet d'évaluations périodiques » à la section 3.12 de la ligne directrice Q7 de l'ICH?	À la section 3.12 de la ligne directrice Q7, l'énoncé « la formation doit faire l'objet d'évaluations périodiques » concerne un système visant à évaluer si le personnel demeure qualifié et compétent dans l'accomplissement des tâches et responsabilités liées à son travail, à vérifier si une formation plus fréquente, supplémentaire ou nouvelle est nécessaire et si la formation périodique est à jour.

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
3.2	JUIN 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH exige-t-elle le recours à un consultant, et une entreprise peut-elle déléguer des tâches et/ou des responsabilités à un consultant?	La ligne directrice Q7 de l'ICH ne prévoit pas le recours aux services d'un consultant. Les consultants peuvent accomplir des tâches déléguées et/ou prodiguer des conseils. Cependant, la responsabilité ultime de la qualité des IPA ne doit pas être déléguée (ICH Q10, section 2.7, ICH Q7, sections 2.2 et 3.3).

4. BÂTIMENTS ET INSTALLATIONS - CONFINEMENT

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
4.1	Juin 2015	Quand doit-on prévoir des zones de production réservées?	<p>La ligne directrice Q7 de l'ICH exige l'aménagement de zones de production réservées pour des produits hautement sensibilisants tels que les pénicillines ou les céphalosporines en raison des risques pour les patients (p. ex. choc anaphylactique chez des patients allergiques à la pénicilline) découlant de la présence possible de teneurs négligeables de ces composés dans d'autres médicaments (ICH Q7, section 4.40).</p> <p>Pour les substances de nature infectieuse ou présentant une toxicité ou une activité pharmacologique élevées, on doit utiliser une approche fondée sur le risque pour établir des mesures de confinement appropriées, dont des procédures validées d'inactivation et de nettoyage et/ou des zones de production réservées (ICH Q7, section 4.41).</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Bien que la ligne directrice Q7 de l'ICH ne décrive pas les notions de toxicité ou d'activité pharmacologiques élevées, on les établit en général en évaluant les données animales et humaines pertinentes relevées au cours des phases de recherche et de développement. Parmi les éléments importants de cette évaluation de la toxicité et de l'activité pharmacologique peuvent figurer ce qui suit : valeur limite d'exposition professionnelle, exposition journalière permise, exposition journalière admissible, seuil de risque toxicologique, dose sans effet nocif observé (DSENO) (lignes directrices S de l'ICH, ICH E2E, section 2.1.1] et conséquences de la contamination croisée (ICH Q9, section 4.3).</p>
4.2	Juin 2015	<p>Dans quelle mesure la gestion des risques liés à la qualité peut-elle être utilisée pour établir des mesures de confinement appropriées pour prévenir la contamination croisée?</p>	<p>Les principes de la gestion des risques liés à la qualité (ICH Q9, annexe II.4) doivent être appliqués à la conception des immeubles, des installations et des mécanismes de contrôle aux fins de confinement, en tenant compte des propriétés pharmacologiques, toxicologiques, chimiques et biologiques de la matière première, du produit intermédiaire et/ou de l'IPA à manipuler ou à fabriquer.</p> <p>Les mesures et les mécanismes de confinement (ICH Q7, section 4.42) comprennent entre autres ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • contrôles techniques (p. ex. zones de production réservées, système de chauffage, ventilation et climatisation)

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>fermé/réservé, systèmes de fabrication fermés, utilisation de technologies à usage unique, conception des installations et de l'équipement en fonction des possibilités de confinement et de la facilité de nettoyage);</p> <ul style="list-style-type: none"> • contrôles des procédures (organisationnels) (p. ex. nettoyage, circulation du personnel, surveillance environnementale et formation). <p>Il faut prévoir des systèmes de surveillance pour vérifier l'efficacité des mesures de confinement.</p>

5. ÉQUIPEMENT DE FABRICATION - ENTRETIEN ET NETTOYAGE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
5.1	Juin 2015	Pour l'équipement réservé, la « propreté à l'examen visuel » est-elle acceptable pour valider l'efficacité du nettoyage (c.-à-d. qu'aucune mesure analytique précise n'est nécessaire)?	La « propreté à l'examen visuel » de l'équipement réservé peut être acceptable en fonction de la capacité à inspecter visuellement et de la disponibilité de données à l'appui suffisantes provenant d'études de nettoyage (p. ex. l'utilisation de méthodes analytiques pour démontrer l'efficacité du nettoyage) (ICH Q7, section 12.76). L'équipement doit être nettoyé à des intervalles appropriés (p. ex. durée d'utilisation ou nombre de lots) afin de prévenir l'accumulation de résidus et la recirculation de contaminants (p. ex. agents de

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			décomposition ou niveaux indésirables de micro-organismes) de sorte qu'ils ne nuisent pas à la qualité de l'IPA (ICH Q7, sections 5.23 et 12.7).
5.2	Juin 2015	Les critères d'acceptation pour les résidus devraient-ils être définis?	<p>Oui. Que l'équipement soit réservé ou non, les critères d'acceptation doivent être définis et l'équipement doit être nettoyé à des intervalles appropriés afin de prévenir l'accumulation et la recirculation de contaminants. Les intervalles peuvent être fondés sur le nombre de lots, les permutations de produits, la durée d'utilisation, etc. (ICH Q7, sections 5.22, 5.23, 5.24, 5.25 et 8.50).</p> <p>Les intervalles de nettoyage et les critères d'acceptation doivent être établis en fonction de la compréhension du processus, des réactions et de la détérioration, en tenant compte de la solubilité, de l'activité, de la toxicité, etc. L'établissement de critères d'acceptation ne suppose pas obligatoirement un échantillonnage et des essais après chaque nettoyage.</p> <p>L'inspection visuelle de l'équipement pour en vérifier la propreté est une exigence de la ligne directrice Q7 de l'ICH (section 5.21). Lorsque des données de validation confirment l'efficacité du nettoyage, les procédures de nettoyage doivent être surveillées à des intervalles appropriés (ICH Q7, section 12.76).</p>
5.3	Juin 2015	La validation du nettoyage doit-elle confirmer des limites de temps maximales	Oui. Deux sections de la ligne directrice Q7 de l'ICH traitent du nettoyage de l'équipement. Bien que la validation du nettoyage

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		pour le nettoyage de l'équipement?	<p>(ICH Q7, section 12.7) n'aborde pas précisément les limites de temps pour le nettoyage, la section 5.2.1 de la ligne directrice Q7 de l'ICH mentionne que l'entreprise doit établir un temps maximal pouvant s'écouler entre la fin du traitement et le nettoyage de l'équipement (temps de maintien à l'état sale). La limite de temps maximale établie pour un équipement sale est la durée pendant laquelle des données probantes démontrent que l'équipement peut encore être nettoyé de façon appropriée. Cette limite de temps maximale est confirmée au moment de la validation du premier nettoyage et peut être prolongée si des données pertinentes le justifient.</p> <p>Bien que la ligne directrice Q7 de l'ICH ne précise pas de limites de temps entre le nettoyage de l'équipement et son utilisation pour le procédé suivant (temps de maintien à l'état propre), la section 5.21 de la directive Q7 mentionne que les procédures écrites devraient comprendre des instructions pour prévenir la contamination de l'équipement propre avant son utilisation et pour l'inspection de la propreté de l'équipement immédiatement avant son utilisation, si possible.</p>
5.4	Juin 2015	La validation des procédures de nettoyage doit-elle tenir compte de la production de lots successifs?	Oui. La section portant sur la validation des procédures de nettoyage (ICH Q7, section 12.7) n'aborde pas précisément la fabrication de lots successifs. Cependant, les sections 5.23 et 8.50 de la ligne directrice Q7 de l'ICH établissent les exigences relatives au nettoyage à des intervalles appropriés (p. ex. durée d'utilisation ou nombre de lots) afin de prévenir l'accumulation

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			et la recirculation de contaminants qui pourraient nuire à la qualité de l'IPA. La fréquence appropriée est confirmée pendant la validation des procédures de nettoyage.
5.5	Juin 2015	Au moment d'une permutation de produit, un examen visuel et un essai analytique sont-ils tous deux nécessaires pour vérifier la propreté de l'équipement?	La validation des procédures de nettoyage confirme l'efficacité du nettoyage. Au cours de la validation du nettoyage, il faut recourir à la fois à l'examen visuel et aux essais analytiques pour vérifier l'efficacité du nettoyage (ICH Q7, sections 12.72 à 12.75). Une fois que les procédures de nettoyage ont été validées, le suivi régulier de la propreté de l'équipement au moment de la permutation d'un produit doit comprendre une inspection visuelle (ICH Q7, section 12.76). La fréquence des essais analytiques pour vérifier l'efficacité des procédures de nettoyage validées est établie par le fabricant de l'IPA d'après une approche fondée sur le risque. Dans les cas où les procédures de nettoyage n'ont pas encore été validées, on doit utiliser à la fois l'examen visuel et les essais analytiques.

6. DOCUMENTS ET DOSSIERS

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
6.1	Juin 2015	Que veut dire « distribution complète » (ICH Q7, section 6.13) dans l'extrait suivant : « les dossiers doivent être	Pour les IPA assujettis à des dates de réanalyse (ICH Q7, section 6.13), on indique que les dossiers de production, de contrôle et de distribution doivent être conservés pendant au

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot de fabrication »?	<p>moins trois ans après la distribution complète du lot de fabrication, c'est-à-dire après que le fabricant de l'IPA a terminé la distribution de la totalité du lot de l'IPA à la partie suivante de la chaîne d'approvisionnement.</p> <p>Dans le cas des IPA manipulés par des agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs (ICH Q7, section 17), « distribution complète » signifie la distribution de la quantité du lot d'IPA reçue.</p> <p>L'objectif de la ligne directrice Q7 de l'ICH est d'assurer la conservation des dossiers pendant la période au cours de laquelle un IPA pourrait circuler sur le marché afin de pouvoir enquêter sur tout problème et/ou plainte relativement à un produit. D'après la pratique acceptée dans l'industrie au moment de la rédaction de la ligne directrice Q7 de l'ICH, il n'était pas prévu qu'un fabricant établisse une date de réanalyse au-delà de cette période de trois ans. Cependant, l'utilisation du terme « au moins trois ans » dans cette section de la ligne directrice Q7 de l'ICH couvre des périodes de conservation des dossiers plus longues, conformément au principe de base des BPF ou aux exigences régionales voulant que les dossiers soient conservés pendant toute la période au cours de laquelle le produit est offert sur le marché.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			Il s'agit d'une bonne pratique dans l'industrie d'envisager de conserver les dossiers pendant toute la période au cours de laquelle le ou les médicaments dans lesquels l'IPA a été utilisé sont offerts sur le marché.
6.2	Juin 2015	Est-ce qu'un système de numérotation des lots doit être séquentiel?	Non, la section 6.51 de la ligne directrice Q7 de l'ICH indique seulement que les dossiers de production des lots doivent avoir un numéro de lot ou d'identification unique.
6.3	Juin 2015	Qui est responsable de la mise en circulation des dossiers de production des lots?	La ligne directrice Q7 de l'ICH (section 2.3) ne précise pas qui est responsable de la mise en circulation des dossiers de production des lots (ICH Q7, section 6.5) dans la mesure où le processus est décrit par écrit et approuvé par l'unité de qualité (ICH Q7, section 2.21).

7. GESTION DES MATIÈRES

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
7.1	Juin 2015	Le terme « regroupement de contenants » a-t-il le même sens dans les sections 7.20 et 7.24 de la ligne directrice Q7?	Le terme « regroupement de contenants » doit être lu dans le contexte de chaque phrase. Un regroupement de contenants désigne de nombreux contenants regroupés ensemble par le fournisseur (p. ex. palette sous emballage moulant, ou autre), habituellement pour en faciliter l'expédition et le rapprochement. La section 7.20 de la ligne directrice Q7 de l'ICH traite de l'examen visuel des matières avant l'acceptation

Foire aux questions

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>dans les installations et la mise en quarantaine.</p> <p>Le terme « regroupement de contenants (lots) » (ICH Q7, section 7.24) contient un mot de plus, « lots », puisque la section traite de la nécessité d'assurer la traçabilité des lots relativement aux matières entrantes.</p>
7.2	Juin 2015	Quelles sont les exigences relatives à l'évaluation des fournisseurs de matières?	<p>Différents termes sont utilisés pour décrire les attentes en matière d'évaluation des fournisseurs de matières (ICH Q7, sections 7.11, 7.12 et 7.31), y compris les négociants, le cas échéant.</p> <p>La ligne directrice Q7, à la section 7.12, mentionne que l'achat de toutes les matières doit respecter des spécifications convenues et se faire auprès de fournisseurs approuvés par les unités de qualité (ICH Q7, section 7.31). Avant l'approbation d'un fournisseur, il faut procéder à une évaluation au moyen d'une approche fondée sur le risque (ICH Q9, annexe II.5; ICH Q7, section 7.31). Une évaluation plus approfondie est nécessaire pour les fournisseurs de matières « critiques » (ICH Q7, section 7.11).</p>
7.3	JUIN 2015	Que veut dire le terme « analyse complète » (ICH Q7, section 7.31) des lots de matières premières en ce qui a trait à l'approbation d'un fournisseur?	Une « analyse complète » doit comprendre tous les essais précisés par l'utilisateur de la matière première dans la présentation réglementaire. Dans les cas où une présentation n'est pas nécessaire, l'analyse complète doit comprendre des

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			essais relativement à d'autres spécifications officielles écrites communiquées par l'utilisateur de la matière première (ICH Q7, 7.31). Le certificat d'analyse d'un fournisseur de matières premières peut ne pas correspondre aux spécifications de l'utilisateur.
7.4	Juin 2015	Des vérifications internes sont-elles exigées pour l'évaluation des fournisseurs?	Non. Une vérification interne n'est pas exigée pour l'évaluation d'un fournisseur, mais elle pourrait être utile. Une évaluation des risques de la matière ou du service fourni peut servir à élaborer une stratégie de vérification et à gérer l'évaluation continue des fournisseurs (ICH Q7, sections 7.11 et 7.31).
7.5	Juin 2015	Quels essais sont considérés comme des essais d'identité?	Des essais d'identité et des méthodes connexes doivent être utilisés pour vérifier les matières premières entrantes, comme le décrivent les sections pertinentes d'une monographie officinale, d'une présentation réglementaire ou d'une spécification interne (y compris la méthode ou la procédure analytique) (ICH Q7, section 7.30). Un essai discriminant, s'il existe, doit être envisagé pour déterminer l'identité. L'examen visuel d'une étiquette ou de la matière n'est pas jugé suffisant, sauf dans les cas décrits à la section 7.32 de la ligne directrice Q7.
7.6	Juin 2015	Est-il possible de reporter la date de péremption ou de réanalyse d'une matière première, et quelle est la pratique acceptable pour déterminer la longueur	La fabrication et l'étiquetage des matières premières destinées à l'utilisation par des fabricants d'IPA est hors de la portée de la ligne directrice Q7 de l'ICH. Ainsi, les dates de réanalyse et de péremption décrites dans la ligne directrice Q7 ne

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		de ce report?	<p>s'appliquent pas précisément aux matières premières et peuvent être utilisées autrement par le fournisseur de matières premières. Conformément à la définition fournie dans le glossaire (ICH Q7, section 20), la date de péremption s'applique à l'IPA.</p> <p>Les fabricants d'IPA peuvent réévaluer (ICH Q7, section 7.5), puis utiliser une matière première après la « date de péremption » ou la « date de réanalyse » s'ils peuvent fournir une justification scientifique et fondée sur les risques pertinente (p. ex. compréhension des caractéristiques de la matière, essais et stabilité). On peut avoir recours à des justifications de cet ordre pour reporter la date de réévaluation de la matière première. Il revient au fabricant de l'IPA de s'assurer que les matières premières conviennent à l'utilisation prévue au moment de l'utilisation.</p>

8. CONTRÔLES DE PRODUCTION ET EN COURS DE FABRICATION

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
8.1	Juin 2015	Les plages de rendement définies pour le premier lot peuvent-elles différer de celles des lots ultérieurs d'une production de lots successifs?	Oui. Différentes plages de rendement (ICH Q7, section 8.14) peuvent être décrites et justifiées dans le procédé de fabrication ou le dossier-type de production et de contrôle des lots expliquant les plages (ICH Q7, section 6.41). Par exemple, le

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			premier lot d'une série de lots de la même matière (production de lots successifs) peut laisser de la matière résiduelle dans l'équipement, donnant ainsi un rendement inférieur au premier lot et assurant un rendement supérieur aux lots ultérieurs de la production de lots successifs.
8.2	Juin 2015	Que signifie « [chaque lot doit] avoir été jugé conforme aux spécifications avant le mélange » (ICH Q7, section 8.41)?	En principe, on ne doit pas mélanger des lots ayant obtenu des résultats non conformes aux spécifications (ICH Q7, section 8.41). La section 8.40 de la ligne directrice Q7 de l'ICH définit le mélange. Avant le mélange, chaque lot de produits intermédiaires ou d'IPA doit avoir été jugé conforme aux spécifications établies. Dans les régions ou les situations où des produits intermédiaires et des IPA n'ont pas à être homologués, la conformité aux spécifications de libération doit être démontrée.

9. EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE À DES FINS D'IDENTIFICATION DES IPA ET DES PRODUITS INTERMÉDIAIRES

Aucune question.

10. ENTREPOSAGE ET DISTRIBUTION

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
10.1	Juin 2015	Que signifie « Les IPA et les produits intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine à une autre unité sous le contrôle du fabricant, sur [...] », et cette règle s'applique-t-elle aux fabricants en sous-traitance?	<p>La section 10.20 de la ligne directrice Q7 de l'ICH dit ce qui suit : « Les IPA et les produits intermédiaires ne doivent être libérés pour distribution à des tiers qu'après avoir été libérés par les unités de qualité. Les IPA et les produits intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine à une autre unité sous le contrôle du fabricant, sur autorisation des unités de qualité et si les mesures de contrôle et les documents appropriés sont en place. »</p> <p>La deuxième phrase de la section 10.20 de la ligne directrice Q7 de l'ICH décrit des situations de transport que l'on ne considère pas comme de la distribution. Elle traite d'un déplacement physique (transfert, mais non libération) de matières sous quarantaine à une autre unité. Cette unité peut se trouver au même endroit, dans d'autres installations (de la même entreprise) ou chez un fabricant en sous-traitance (voir le dernier paragraphe ci-dessous).</p> <p>L'objectif du transfert sous quarantaine est de permettre d'effectuer le transport et les essais en parallèle. Les matières transférées sous quarantaine ne doivent pas être soumises à d'autres traitements avant que tous les essais et les examens de qualité ne soient terminés et que les matières soient libérées par l'unité de qualité, conformément à la section 2.22 de la ligne</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>directrice Q7.</p> <p>Cette disposition relative au transfert sous quarantaine figure dans la ligne directrice Q7 de l'ICH pour les cas où une entreprise expédie des IPA ou des produits intermédiaires d'une unité à une autre et souhaite accélérer l'expédition tout en disposant d'un système de gestion des matières en place pour empêcher l'utilisation des matières avant qu'elles ne soient complètement libérées. Parmi des exemples de circonstances dans lesquelles le transfert sous quarantaine peut être nécessaire, citons des exigences exceptionnelles relatives à la chaîne d'approvisionnement (p. ex. courte durée de conservation) et des matières dont les essais nécessitent beaucoup de temps (p. ex. certains essais microbiologiques et autres).</p> <p>Avec la surveillance appropriée, telle que la décrit la section 2.7 de la ligne directrice Q10 de l'ICH, notamment une entente écrite (ICH Q7, section 16.12), et des mesures de contrôle permanentes appropriées, un fabricant en sous-traitance peut être considéré comme une « unité sous le contrôle de l'entreprise ». Les deux parties ont la responsabilité conjointe de clairement justifier et documenter la nécessité du transfert du produit intermédiaire ou de l'IPA non libéré et de s'assurer que les mesures de contrôle appropriées sont en place pour</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			empêcher son utilisation avant la libération complète.

11. CONTRÔLES EN LABORATOIRE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
11.1	Juin 2015	Quelles sont les exigences relatives aux profils d'impuretés des IPA extraits d'un tissu végétal ou animal (ICH Q7, section 11.2)?	<p>Dans les cas où l'IPA en soi est l'extrait d'une préparation de tissu végétal ou animal, tous les constituants de cet extrait (constituants concomitants) peuvent être considérés comme faisant partie de l'IPA. Par conséquent, un profil d'impuretés lié au procédé de production (à l'exception, par exemple, des solvants utilisés dans le procédé) ne serait en général pas exigé. Cependant, pour tous les IPA dérivés de sources végétales ou animales, des essais et des limites quant aux contaminants potentiels émanant de ces sources (p. ex. pesticides, mycotoxines, virus, herbicides, impuretés élémentaires et mauvaises espèces) devraient être établies d'après une évaluation des risques.</p> <p>Lorsque les sources végétales ou animales fournissent une matière qui est traitée à nouveau pour obtenir un IPA aux propriétés chimiques définies, tous les constituants autres que l'IPA sont considérés comme des impuretés. Dans ce cas, le fabricant de l'IPA devrait établir un profil d'impuretés de même que des spécifications de libération de l'IPA précisant</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>des limites quant aux impuretés.</p> <p>En tout état de cause, il revient au fabricant de l'IPA d'établir des spécifications de libération des lots qui font en sorte que les IPA soient sûrs et de grande qualité, et conformes aux exigences réglementaires pertinentes, aux spécifications officinales applicables et aux attentes régionales (ICH Q7, section 11.21; ICH Q9; ICH Q11).</p>
11.2	Juin 2015	Lorsque l'on modifie une méthode d'essai d'un IPA, quelle méthode doit être utilisée pour les études de stabilité déjà en cours?	<p>L'entreprise doit prendre la décision relative à la méthode à utiliser et justifier cette décision. Toutes les méthodes d'essai pour les études de stabilité (ICH Q1A) doivent être validées, et l'on doit prouver qu'elles sont indicatrices de la stabilité du produit avant l'utilisation (ICH Q7, section 11.51).</p> <p>Tout changement apporté aux méthodes des essais de stabilité doit être documenté. L'applicabilité des changements aux études de stabilité en cours doit être évaluée, et une homologation peut être nécessaire en regard des exigences régionales en matière de changements après l'approbation (ICH Q7, section 13.11).</p>
11.3	Juin 2015	Quand est-il acceptable pour un fabricant d'IPA de reporter une date de réanalyse (ICH Q7, section 11.6)?	En fixant une date de réanalyse, on s'assure que l'IPA est toujours adapté à son utilisation prévue. Le fabricant de l'IPA peut reporter la date de réanalyse d'un lot précis en fonction des bonnes pratiques scientifiques et des résultats des études de

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>stabilité à long terme de l'IPA donné, ainsi que de l'analyse du lot précis entreposé conformément aux modalités indiquées sur l'étiquette. Dans certains pays, l'approbation du report de la date de réanalyse du lot par l'autorité réglementaire peut être exigée.</p> <p>Si un fabricant d'IPA veut reporter la date de réanalyse de lots ultérieurs d'un IPA, il doit alors effectuer des essais de stabilité pour étayer le changement et inclure la nouvelle date de réanalyse et les données justificatives dans une présentation réglementaire, selon les exigences régionales.</p>
11.4	Juin 2015	Que veut dire « distribution complète » (ICH Q7, section 11.71) dans l'extrait suivant : « [...] des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après la date de distribution complète du lot par le fabricant »?	<p>La « distribution complète » signifie la distribution de la totalité du lot d'IPA par le fabricant de l'IPA à la partie suivante de la chaîne d'approvisionnement. À noter que le terme s'applique à toutes les parties qui manipulent physiquement ou réemballent l'IPA (ICH Q7, section 20 - consulter le glossaire pour la définition de « fabrication »).</p> <p>L'objectif de la ligne directrice Q7 de l'ICH est d'assurer la conservation des échantillons pendant la période au cours de laquelle un IPA pourrait circuler sur le marché afin de pouvoir enquêter sur tout problème et/ou plainte relativement à un produit. D'après la pratique acceptée dans l'industrie au moment de la rédaction de la ligne directrice Q7 de l'ICH, il n'était pas prévu qu'un fabricant établisse une date de réanalyse</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>au-delà de cette période de trois ans. La conservation des échantillons de réserve pendant toute la période au cours de laquelle le produit est offert sur le marché constitue un principe de base des BPF. Par exemple, si une entreprise établit une date de réanalyse à cinq ans et que l'IPA est complètement distribué immédiatement après la fabrication, il n'est pas prévu que l'échantillon de réserve soit détruit avant que la date de réanalyse fixée à cinq ans ne soit atteinte.</p>
11.5	Juin 2015	<p>Pourquoi la ligne directrice Q7 de l'ICH permet-elle, pour les échantillons de réserve/conservés, l'utilisation d'un système d'emballage « plus protecteur que le système d'emballage commercial » (ICH Q7, section 11.72)?</p>	<p>Contrairement aux échantillons des essais de stabilité, les échantillons de réserve/conservés ne servent pas à démontrer la qualité du lot sur le marché, mais à permettre une évaluation éventuelle de la qualité du lot d'IPA original (p. ex. évaluation de possibles produits contrefaits, etc.). Par conséquent, les échantillons de réserve/conservés peuvent être entreposés dans un emballage (et des conditions) qui permettent de mieux préserver l'état d'origine de l'IPA.</p>

12. VALIDATION

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
12.1	Juin 2015	<p>Selon la ligne directrice Q7, l'approche axée sur le cycle de vie pour la validation des procédés est-elle acceptable pour les IPA?</p>	<p>Oui, la ligne directrice Q7 de l'ICH n'interdit pas l'approche axée sur le cycle de vie (ICH Q7, section 12.10, ICH Q10, ICH Q11).</p>

Foire aux questions

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
12.2	Juin 2015	L'intervalle d'un paramètre de procédé peut-il être élargi en fonction uniquement d'un écart par rapport au procédé?	Non. Cependant, les renseignements tirés d'une enquête sur un écart par rapport au procédé peuvent servir à élargir l'intervalle d'un paramètre de procédé. Des travaux et des études supplémentaires sont en général nécessaires pour démontrer de façon appropriée que l'intervalle élargi du paramètre de procédé permet de continuer de produire des IPA de qualité suffisante (ICH Q7, sections 2.16, 12.11 et 13.13).
12.3	Juin 2015	Des études supplémentaires sur la validation du procédé seraient-elles nécessaires pour appuyer un changement de la source du produit de départ d'un IPA?	Il faut évaluer l'incidence de tout changement dans le produit de départ d'un IPA sur le procédé de fabrication et sur la qualité de l'IPA (ICH Q7, section 7.14). Des études de validation supplémentaires du procédé de fabrication de l'IPA peuvent être nécessaires si le changement du produit de départ de l'IPA est jugé significatif. Dans la plupart des cas, la validation doit être exigée pour l'utilisation d'une source de produit de départ différente, à moins qu'elle ne soit par ailleurs justifiée (ICH Q7, Sections 12.1, 13.13).
12.4	Juin 2015	Une approche rétrospective de la validation est-elle encore acceptable?	La validation prospective est en général exigée pour les procédés introduits depuis la publication de la ligne directrice Q7 de l'ICH. On peut faire une exception pour la validation rétrospective dans le cas des produits bien établis qui ont été utilisés avant la mise en œuvre de la ligne directrice Q7 de l'ICH (ICH Q7, section 12.44). Si des discussions réglementaires établissent qu'une étape

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>auparavant jugée non critique est devenue critique, un protocole décrivant l'analyse rétrospective des données ainsi que la promesse d'une validation concomitante ou prospective peuvent constituer une option.</p> <p>Sans égard au type de validation, le système de qualité doit confirmer la robustesse constante du procédé (p. ex. examen de la qualité du produit).</p>

13. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
13.1	Juin 2015	Qui a la responsabilité d'aviser le fabricant du produit pharmaceutique actuel des changements pertinents apportés au procédé de fabrication d'un IPA?	Chaque partie de la chaîne d'approvisionnement est responsable du transfert des renseignements relatifs à la qualité ou aux changements réglementaires au client suivant dans la chaîne. On veut ainsi que les renseignements soient transférés dans la chaîne d'approvisionnement jusqu'au fabricant du produit pharmaceutique en temps opportun (ICH Q7, sections 13.17 et 17.60).

14. REJET ET RÉUTILISATION DES MATÉRIAUX

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
14.1	Juin 2015	Les matières rejetées devraient-elles être entreposées dans des aires isolées et sûres?	La ligne directrice Q7 de l'ICH ne précise pas le recours à des aires d'entreposage isolées et sûres. Les deux sections pertinentes de la ligne directrice Q7 (sections 4.14 et 10.11) supposent l'utilisation de mesures de contrôle de rechange pour l'entreposage des matières rejetées. Quelles que soient les mesures de contrôle utilisées, l'objectif doit être de prévenir l'utilisation accidentelle ou non autorisée des matières rejetées (ICH Q7, sections 7.44, 10.11 et 14.1).
14.2	Juin 2015	Dans la ligne directrice Q7 de l'ICH, la définition de la date de péremption exclut-elle la reprise ou le retraitement d'un IPA périmé?	<p>Selon la définition de la date de péremption, la matière ne devrait pas être utilisée après celle-ci. L'objectif premier de cette définition de la ligne directrice Q7 était d'assurer qu'un IPA périmé ne sera pas utilisé dans la préparation d'un produit pharmaceutique (médicinal).</p> <p>Il peut être acceptable de retraiter (ICH Q7, section 14.2) ou de reprendre (ICH Q7, section 14.3) un IPA périmé lorsque le fabricant de l'IPA dispose de toute la documentation de BPF pertinente antérieure et des données de stabilité supplémentaires sur l'IPA retraité ou repris. Outre les considérations relatives aux BPF, certains éléments à considérer pour l'homologation ou le dépôt peuvent dépasser le cadre de la ligne directrice Q7.</p>
14.3	Juin 2015	Une validation est-elle exigée pour la	Cela dépend. La récupération de la matière à partir de la

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		récupération de la matière à partir de la liqueur-mère?	liqueur-mère est un procédé, et il faut évaluer la nécessité de valider ce procédé au même titre que toute autre étape d'un procédé (ICH Q7, section 14.40). La récupération d'un IPA à partir de la liqueur-mère dans le cadre de toute étape qui doit être contrôlée en fonction de critères préétablis pour assurer la conformité de l'IPA à ses spécifications est, par définition, une étape critique et doit donc être validée. Par exemple, la récupération de matière à partir de la liqueur-mère est considérée comme une étape critique d'un procédé et doit donc être évaluée (ICH Q7, sections 12.11, 12.12, 14.41, 14.43, 20 - consulter le glossaire pour voir la définition des termes « critique », « matières », « liqueur-mère » et « validation »).

15. PLAINTES ET RAPPELS

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
15.1	Juin 2015	Les défauts liés à la qualité d'IPA libérés relevés par une autre entité appartenant à la même entreprise peuvent-ils être traités hors du système de plainte du fabricant de l'IPA?	Oui. Après la libération de l'IPA, tout défaut lié à la qualité relevé doit faire l'objet d'une enquête et être traité conformément au système de plainte du fabricant de l'IPA ou à un système similaire (c.-à-d. non-conformité, écarts, etc.) (ICH Q7, sections 15.10 à 15.12). Si un système équivalent est utilisé, les défauts doivent être répertoriés de façon à énoncer clairement qu'ils ont relevés après la libération par les installations d'origine de l'IPA.

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
15.2	Juin 2015	Un retour lié à la qualité à la demande de l'installation de fabrication de l'IPA, mais d'un autre site de la même entreprise, doit-il être consigné en tant que « rappel »?	Non, dans la mesure où aucune portion du lot n'a quitté le contrôle de l'entreprise aux fins de vente ou d'utilisation. Il doit être clairement précisé dans le système d'assurance de la qualité interne qu'il s'agit d'un retour demandé par l'installation de fabrication de l'IPA afin que les rapports statistiques du système d'assurance de la qualité et l'examen de la qualité du produit soient bien documentés (ICH Q7, sections 2.50, 15.13 et 15.14).

16. FABRICANTS (Y COMPRIS LABORATOIRES) EN SOUS-TRAITANCE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
16.1	Juin 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH interdit-elle à une unité de qualité indépendante d'un fabricant en sous-traitance d'assumer les responsabilités principales (voir la description à la section 2.22 de la ligne directrice Q7)?	<p>Non. L'objectif de la section 2.2 était de faire la distinction entre les responsabilités principales (p. ex. examen des dossiers de production des lots, examen des cas de non-conformité et des enquêtes connexes, essais, libération ou rejet de produits intermédiaires ou d'IPA, etc.) de l'unité de qualité indépendante de celles d'autres départements de l'entreprise.</p> <p>Les fabricants en sous-traitance doivent disposer d'une unité de qualité indépendante qui assume les responsabilités définies (ICH Q7, section 2.2) pour toutes les activités accomplies.</p> <p>Étant donné la complexité possible du recours à la sous-</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>traitance pour les ententes de fabrication, les responsabilités en matière de BPF des deux parties doivent être définies en détail dans un contrat écrit (ICH Q7, section 16.12). Cependant, la responsabilité globale de la qualité de l'IPA ne doit pas être déléguée.</p>
16.2	Juin 2015	<p>Quelles sont les activités externalisées visées par la ligne directrice Q7?</p>	<p>Dans le contexte de la ligne directrice Q7 de l'ICH, la fabrication en sous-traitance est la seule activité externalisée. Le terme « activités externalisées », tel que défini dans la ligne directrice Q10 de l'ICH (section 2.7 et glossaire], correspond à la description du « fabricant en sous-traitance » de la ligne directrice Q7 (ICH Q7, section 16).</p> <p>La ligne directrice Q7 de l'ICH donne la définition suivante de « fabrication » : « Toutes les opérations de réception des matières, de production, d'emballage, de réemballage, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, d'entreposage et de distribution des IPA et les contrôles connexes ».</p> <p>Les « contrôles connexes » englobent toutes les activités ou les services nécessaires pour soutenir la production (p. ex. entretien, étalonnage, etc.). La ligne directrice Q7 de l'ICH s'applique à toutes les activités accomplies par le fabricant d'origine ou par l'entreprise qui accomplit l'activité au nom du fabricant d'origine.</p>

Foire aux questions

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
16.3	Juin 2015	Que veut-on dire par « lorsque la sous-traitance est autorisée » (ICH Q7, section 16.14)?	La sous-traitance aux termes de la section 16.14 de la ligne directrice Q7 désigne les cas où un sous-traitant confie une activité précise à une autre partie (tiers). Le sous-traitant peut le faire lorsque le contrat écrit et approuvé (ICH Q7, section 16.12) permet ce type de sous-traitance. Même lorsque la sous-traitance est autorisée, le donneur d'ordre doit approuver les arrangements proposés au préalable (ICH Q7, section 16.14).

17. AGENTS, COURTIERS, NÉGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RÉEMBALLEURS ET RÉÉTIQUETEURS

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
17.1	Juin 2015	Que veut dire la ligne directrice Q7 de l'ICH par « agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs »?	Sans égard à la dénomination dans différents pays, la ligne directrice Q7 de l'ICH s'applique à toutes les parties de la chaîne d'approvisionnement autres que le fabricant d'origine du produit intermédiaire ou de l'IPA et le fabricant du produit pharmaceutique, afin d'assurer l'intégrité, la traçabilité et la transparence de la chaîne d'approvisionnement (ICH Q7, section 17.1).
17.2	Juin 2015	Un distributeur d'IPA pourrait-il engager un fabricant en sous-traitance pour accomplir des étapes de production?	Non. Si un distributeur (ICH Q7, section 17.1) d'un IPA donne en sous-traitance des étapes de production (p. ex. séchage, micronisation, broyage ou tamisage), le distributeur devient un fabricant et est assujéti à la ligne directrice Q7 de l'ICH dans son intégrité.

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			Cela inclut entre autres les ententes écrites appropriées (ICH Q7, section 16.12] définissant les responsabilités de chaque partie. En outre, ces étapes de production externalisées doivent être décrites dans les documents et les demandes d'homologation, ou l'équivalent de ces documents, conformément aux exigences régionales.
17.3	Juin 2015	Est-il acceptable de remplacer l'étiquette originale contenant les renseignements du fabricant d'origine?	Toute activité de réétiquetage est considérée comme de la fabrication telle que définie dans le glossaire de la ligne directrice Q7 de l'ICH (ICH Q7, section 20) et doit être accomplie conformément aux contrôles appropriés des BPF (ICH Q7, section 17.40). Avec une justification pertinente, les fabricants, dont les réemballeurs et les réétiqueteurs, peuvent remplacer l'étiquette originale. La nouvelle étiquette doit contenir les renseignements énoncés aux sections 9.42 et 9.43 de la ligne directrice Q7 de l'ICH. Cependant, les distributeurs ne doivent pas retirer une étiquette originale; ils peuvent seulement ajouter des étiquettes supplémentaires. Les renseignements à propos du fabricant d'origine doivent être fournis aux clients (ICH Q7, section 17.61). Dans l'ensemble, la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être maintenue (ICH Q7, section 17.2).
17.4	Juin 2015	Qui est considéré comme le fabricant d'origine de l'IPA en ce qui a trait au	Le certificat d'analyse doit fournir des renseignements sur le fabricant d'origine afin d'assurer la traçabilité pour l'ensemble

Foire aux questions

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		certificat d'analyse?	<p>de la chaîne d'approvisionnement (ICH Q7, sections 11.4 et 17.6).</p> <p>Le fabricant d'origine est l'installation où l'IPA ou le produit intermédiaire pur final est produit. Tout traitement supplémentaire (p. ex. séchage, micronisation, broyage ou tamisage) d'un IPA ne ferait pas du fabricant effectuant ces opérations le fabricant d'origine. Tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine, doivent être conservés et accessibles (ICH Q7, section 17.20).</p>

18. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES APPLICABLES AUX IPA FABRIQUÉS PAR UN PROCÉDÉ DE CULTURE CELLULAIRE/FERMENTATION

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
18.1	Juin 2015	La ligne directrice Q7 de l'ICH exige-t-elle la validation des étapes d'élimination et d'inactivation des virus pour les produits biologiques ou issus de la biotechnologie?	<p>Oui. Selon la section 18.51 de la ligne directrice Q7 de l'ICH, les étapes d'élimination et d'inactivation virales sont considérées comme des étapes de traitement critiques pour certains procédés (p. ex. lignées cellulaires d'origine humaine ou animale) (ICH Q5A, section 1). Des paramètres de validation doivent être établis conformément aux lignes directrices Q5A, Q5D et Q6B de l'ICH.</p> <p>En raison des risques de contamination (ICH Q5A, section</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			2.B), les études sur l'inactivation virale doivent être faites dans un laboratoire distinct et généralement plus petit (ICH Q11, section 7.2) et non dans un environnement de fabrication commerciale ou clinique.
18.2	Juin 2015	Les sections 18.14 et 18.2 de la ligne directrice Q7 de l'ICH s'appliquent-elles à la fermentation classique et à la biotechnologie?	<p>En ce qui a trait à la « fermentation classique », le texte « La présente ligne directrice couvre la culture cellulaire/fermentation à partir du moment où l'on sort un flacon de la banque de cellules pour l'utiliser dans la fabrication » de la section 18.14 de la ligne directrice Q7 de l'ICH fait référence à la « fermentation classique » et non pas à la « fermentation/culture cellulaire biotechnologiques ». Bien que la ligne directrice Q7 de l'ICH ne s'applique pas dans son intégralité aux étapes précédant l'introduction de cellules dans le procédé de fermentation classique, comme l'indique le tableau 1 de la section 1.3, des mesures de contrôle applicables aux banques de cellules doivent être établies pour assurer les BPF.</p> <p>Pour la « fermentation/culture cellulaire » en biotechnologie (ICH Q7, section 18.2), la « maintenance des banques de cellules et tenue des dossiers » s'applique précisément à la fermentation/culture cellulaire pour les produits issus de la biotechnologie puisque la ligne directrice Q7 commence avec la maintenance de la banque de cellules de travail (ICH Q7, section 1.3, tableau 1). Bien que, pour les produits issus de</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			biotechnologie, la ligne directrice Q7 ne s'applique dans son intégralité qu'à partir de la maintenance de la banque de cellules de travail, des mesures de contrôle applicables aux banques de cellules doivent être établies pour assurer les BPF. Voir aussi les lignes directrices Q5B et Q5D de l'ICH.

19. IPA DESTINÉS À DES ESSAIS CLINIQUES

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
19.1	Juin 2015	Est-il permis d'utiliser le même équipement pour fabriquer des matières destinées à l'utilisation dans des essais précliniques et cliniques?	Oui. Dans la mesure où les opérations se font dans des conditions de BPF conformément à la ligne directrice Q7 de l'ICH, dont l'établissement de méthodes de nettoyage efficaces, de limites de résidus sûres et de mesures de confinement appropriées (ICH Q7, section 19.3).

20. GLOSSAIRE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
20.1	Juin 2015	Les termes « écart » et « non-conformité » sont-ils synonymes?	Non, mais ils sont liés. Le terme « écart », tel qu'il est utilisé dans la ligne directrice Q7, désigne une « déviation par rapport à une instruction approuvée ou une norme établie » qui pourrait ou non avoir une incidence sur la qualité de la matière. La « non-conformité » désigne l'état d'une matière qui ne satisfait

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			pas aux spécifications ni aux normes pertinentes établies et qui a une incidence sur la qualité de la matière (ICH Q7, sections 2.50, 14.30 et 20).

21. ANNEXE A : FOIRE AUX QUESTIONS AVEC RENVOIS AUX SECTIONS RESPECTIVES DE LA LIGNE DIRECTRICE Q7 DE L'ICH

Sections de la ligne directrice Q7 de l'ICH		1 : Introduction	2 : Gestion de la qualité	3 : Personnel	4 : Bâtiments et installations	5 : Équipement de fabrication	6 : Documents et dossiers	7 : Gestion des matières	8 : Contrôles de production et en cours de fabrication	9 : Emballage et étiquetage à des fins d'identification des IPA et des produits intermédiaires	10 : Entreposage et distribution	11 : Contrôles en laboratoire	12 : Validation	13 : Contrôle des changements	14 : Rejet et réutilisation des matériaux	15 : Plaintes et rappels	16 : Fabricants (y compris laboratoires) en sous-traitance	17 : Agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs	18 : Instructions particulières applicables aux IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire/fermentation	19 : IPA destinés à des essais cliniques	20 : Glossaire	Autres directives de l'ICH
1. Introduction – Portée																						
1	1.3																					Q11 Q5B Q5D
2	1.2																				20	
2. Gestion de la qualité																						
1		2.13																				
2		2.13 2.22										11.12 11.10					16.10				20	
3		2.22																				
4		2.22	3.10			6.52						11.12										
5		2.50																				Q10
6		2.50 2.51																				Q9
3. Personnel																						
1			3.12																			
2		2.2	3.3																			Q10
4. Bâtiments et installations – Confinement																						
1				4.40 4.41																		E2E Q9
2				4.42																		Q9
5. Équipement de fabrication – Entretien et nettoyage																						
1					5.23								12.76 12.7									
2					5.21 à 5.25			8.50					12.76									
3					5.21								12.7									
4					5.23			8.50					12.7									
5													12.72 à 12.76									
6. Documentation et dossiers																						
1						6.13												17				
2						6.51																
3		2.21 2.3				6.5																
7. Gestion des matières																						

Sections de la ligne directrice Q7 de l'ICH	1 : Introduction	2 : Gestion de la qualité	3 : Personnel	4 : Bâtiments et installations	5 : Équipement de fabrication	6 : Documents et dossiers	7 : Gestion des matières	8 : Contrôles de production et en cours de fabrication	9 : Emballage et étiquetage à des fins d'identification des IPA et des produits intermédiaires	10 : Entreposage et distribution	11 : Contrôles en laboratoire	12 : Validation	13 : Contrôle des changements	14 : Rejet et réutilisation des matériaux	15 : Plaintes et rappels	16 : Fabricants (y compris laboratoires) en sous-traitance	17 : Agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs	18 : Instructions particulières applicables aux IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire/fermentation	19 : IPA destinés à des essais cliniques	20 : Glossaire	Autres directives de l'ICH
1							7.20 7.24														
2							7.11 7.12 7.31														Q9
3							7.31														
4							7.11 7.31														
5							7.30 7.32														
6							7.5													20	
8. Contrôles de production et en cours de fabrication																					
1						6.41		8.14													
2								8.40 8.41													
9. Emballage et étiquetage à des fins d'identification des IPA et des produits intermédiaires																					
10. Entreposage et distribution																					
1		2.22								10.20						16.12					Q10
11. Contrôles en laboratoire																					
1											11.2 11.21										Q9 Q11
2											11.51		13.11								Q1A
3											11.6										
4											11.71									20	
5											11.72										
12. Validation																					
1												12.10									Q10 Q11
2		2.16										12.11	13.13								
3							7.14					12.1	13.13								
4												12.44									
13. Contrôle des changements																					
1													13.17			17.60					
14. Rejet et réutilisation des matériaux																					
1				4.14			7.44			10.11				14.1							
2														14.2 14.3							
3												12.11 12.12		14.40 14.41 14.43						20	
15. Plaintes et rappels																					

Sections de la ligne directrice Q7 de l'ICH		1 : Introduction	2 : Gestion de la qualité	3 : Personnel	4 : Bâtiments et installations	5 : Équipement de fabrication	6 : Documents et dossiers	7 : Gestion des matières	8 : Contrôles de production et en cours de fabrication	9 : Emballage et étiquetage à des fins d'identification des IPA et des produits intermédiaires	10 : Entreposage et distribution	11 : Contrôles en laboratoire	12 : Validation	13 : Contrôle des changements	14 : Rejet et réutilisation des matériaux	15 : Plaintes et rappels	16 : Fabricants (y compris laboratoires) en sous-traitance	17 : Agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs	18 : Instructions particulières applicables aux IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire/fermentation	19 : IPA destinés à des essais cliniques	20 : Glossaire	Autres directives de l'ICH
1																15.10 à 15.12						
2		2.50														15.13 15.14						
16. Fabricants (y compris laboratoires) en sous-traitance																						
1		2.2 2.22															16.12					
2																	16					Q10
3																	16.12 16.14					
17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs																						
1																		17.1				
2																	16.12	17.1				
3								9.42 9.43										17.2 17.40 17.61			20	
4										11.4								17.20 17.6				
18. Instructions particulières applicables aux IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire/fermentation																						
1																			18.51			Q5A Q5D Q6B Q11
2		1.3																	18.14 18.2			Q5B Q5D
19. IPA destinés à des essais cliniques																						
1																				19.3		
20. Glossaire																						
1		2.50													14.30							20