

Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
Holland Cross, Tour "A", 2^e étage
11, avenue Holland
Localisateur d'adresse 3002C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Le 1^{er} avril 2004

04-104515-271

AUX : ASSOCIATIONS

**Sujet : Annexe 2 à l'édition actuelle des BPF :
Fabrication des médicaments utilisés dans les essais cliniques**

Je suis heureux de vous informer que le document intitulé "Annexe 2 à l'édition actuelle des BPF : Fabrication des médicaments utilisés dans les essais cliniques" est maintenant disponible sur le site web de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments à l'adresse ci-après :

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate>

Ce document est basé essentiellement sur l'annexe 13 du PIC/S et inclus les changements requis afin de rencontrer les exigences canadiennes. L'ébauche de ce document a été affichée pour commentaires sur le site web de l'Inspectorat en décembre 2003. Les commentaires reçus ont été analysés et ceux qui furent acceptés ont été inclus dans ce nouveau document.

Les questions sur ce document peuvent être adressées à Madame France Dansereau, Gestionnaire de l'Unité Inspection BPF médicaments, par la poste à l'adresse ci-haut indiquée, par téléphone au (613) 957-1492, par télécopieur au (613) 952-9805 ou par courriel à l'adresse ci-après : france_dansereau@hc-sc.gc.ca .

Le Directeur général

*Original signé par
Kim Dayman-Rutkus (pour)*

Jean Lambert



Santé Canada

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

ANNEXE 2

À L'ÉDITION ACTUELLE DES LIGNES DIRECTRICES SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : FABRICATION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Remplace	Nouveau document
Date d'émission	2004-04-01
Date d'entrée en vigueur	2004-06-01

This document is also available in English

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	3
PRINCIPE	4
GLOSSAIRE	5
GESTION DE LA QUALITÉ	6
PERSONNEL	6
LOCAUX ET ÉQUIPEMENT	6
DOCUMENTATION	7
Spécifications et instructions	7
Commande	7
Dossier des spécifications	7
Formules de fabrication et instructions de fabrication	8
Instructions d'emballage	8
Dossiers de lot pour la fabrication, l'analyse et l'emballage	8
PRODUCTION	8
Matériel d'emballage	8
Opérations de fabrication	8
Principes applicables aux médicaments de comparaison	9
Procédures d'insu	9
Clé de randomisation	9
Emballage	9
Étiquetage	10
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	11
LIBÉRATION DES LOTS	12
EXPÉDITION	13
PLAINTES	13
RAPPELS ET RETOURS	14
Rappels	14
Retours	14
DESTRUCTION	14
<u>TABLEAU 1 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION DÉTAILLÉE DEVANT PARAÎTRE SUR LES</u>	
<u>ÉTIQUETTES</u>	15
<u>ANNEXE 1 COMPARAISON DE TERMES</u>	16
<u>ANNEXE 2 COMPARAISON DE LA STRUCTURE</u>	17
<u>ANNEXE 3 RÈGLEMENTS APPLICABLES</u>	19

PRÉFACE

Les médicaments destinés aux essais cliniques au Canada sont régis par le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Selon l'article C.05.010 (j), le promoteur doit veiller à ce que les médicaments (drogues) destinés aux essais cliniques soient manufacturés, manutentionnés et entreposés conformément aux exigences applicables en matière de bonnes pratiques de fabrication visées aux titres 2 à 4, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026. Les promoteurs d'essais cliniques doivent s'assurer que les médicaments importés sont fabriqués et emballés/étiquetés conformément à ces exigences.

La présente annexe à la version actuelle des Lignes directrices canadiennes sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sert de guide à la fabrication et l'emballage/l'étiquetage des médicaments destinés aux essais cliniques sur des sujets humains, incluant aussi les placebos et les produits de comparaison. Pour de plus amples renseignements, consulter les Lignes directrices sur les BPF.

Le *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (PIC/S) a publié une version révisée de son annexe 13 : « Manufacture of Investigational Medicinal Products » qu'ils ont l'intention de mettre en place en même temps que l'entrée en vigueur, en mai 2004 de la Directive de la Communauté Européenne. En préparant la présente annexe, l'Inspectorat s'est basé sur le document révisé du PIC/S, auquel il a apporté des modifications éditoriales mineures pour l'adapter aux exigences canadiennes.

Les modifications sont comme suit :

- ▶ Le nom de l'annexe a été changé.
- ▶ Des notes de bas-de-page ont été ajoutées afin de mettre en évidence les différences avec les exigences canadiennes. La note de bas-de-page n'est pas répétée lorsqu'il y a répétition de la différence.
- ▶ Les définitions contenues dans ce document ont été comparées à celles qui apparaissent dans le Règlement C.05.001. Lorsque ces définitions étaient différentes de celles des Règlements, nous avons privilégié dans cette annexe celles qui apparaissent dans le *Règlement sur les aliments et drogues* du Canada et avons indiqué la référence aux Règlements (ex. C.05.001).
- ▶ La définition d'« Essai Clinique » a été modifiée selon la définition de l'article C.05.001.
- ▶ Des renvois (en italique) aux articles applicables des Règlements ont été rajoutés à chaque section de l'annexe.
- ▶ Certains termes utilisés dans le présent document diffèrent de ceux du *Règlement sur les aliments et drogues* du Canada et des Lignes directrices sur les BPF. Une comparaison de ces termes figure à l'Annexe 1.
- ▶ Le paragraphe 36 et la partie du paragraphe 12 portant sur la conservation d'échantillons ont été supprimés puisqu'ils ne s'appliquent pas au Canada.
- ▶ Le paragraphe 39, les notes qui suivent immédiatement le paragraphe 55 et le tableau 2 ont été supprimés, car ils ne s'appliquent qu'aux États membres de l'Union européenne et aux partenaires de l'Espace économique européen (EEE) et non au Canada.
- ▶ L'annexe 2 présente une comparaison de la structure de la présente annexe avec les Lignes directrices sur les BPF.
- ▶ L'annexe 3 présente les articles applicables du *Règlement sur les aliments et drogues*.

La section «Étiquetage» (paragraphe 26 à 33) et le tableau 1 - Résumé de l'Information détaillée devant apparaître sur l'étiquette ont été conservés pour servir de guide, mais les éléments ne sont pas tous requis au Canada. On devrait se référer aux exigences canadiennes obligatoires, telles que décrites à l'article C.05.011. D'autres moyens de se conformer à la section C.05.011 pourraient être considérés avec des justifications appropriées.

Pour consulter les Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication et pour obtenir un hyperlien vers le *Règlements sur les aliments et drogues*, consulter le site Web de l'IDGPSA à <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorat>

PRINCIPE

Les médicaments pour investigation¹ sont fabriqués conformément aux principes et aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication² des produits médicinaux. Il faut, s'il y a lieu, tenir compte d'autres lignes directrices³ selon le stade de développement du produit. Les procédures doivent être adaptables de façon que l'on puisse les modifier à mesure qu'on acquiert de nouvelles connaissances sur le procédé, et appropriées au stade de développement du produit.

Les sujets participant à des essais cliniques peuvent courir un risque accru, comparativement aux patients traitées au moyen de produits commercialisés. L'application des BPF à la fabrication des médicaments expérimentaux vise à assurer la sécurité des participants et à éviter que les résultats des essais ne soient affectés par des produits dont l'innocuité, la qualité ou l'efficacité sont inadéquates en raison d'une fabrication insatisfaisante. L'application des BPF vise également à assurer l'uniformité entre les lots d'un même médicament expérimental utilisé dans un même essai clinique ou dans des essais cliniques différents, et à faire en sorte que les changements apportés pendant le développement de médicament expérimental soient adéquatement documentés et justifiés.

La fabrication de médicaments expérimentaux est plus complexe que celle des produits commercialisés en raison de l'absence de procédures établies, de la variété des plans de travail des essais cliniques, de la conception des emballages, de la nécessité, souvent, de recourir à la randomisation et à des procédures d'insu, et du risque accru de contamination croisée ou de mélange entre différents produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et à la toxicité des produits peuvent être incomplètes, les procédés peuvent ne pas être entièrement validés et il se peut qu'on utilise des produits commercialisés qui ont été, dans une certaine mesure, remballés ou modifiés.

En raison de ces écueils, il est nécessaire d'avoir du personnel ayant une formation et une connaissance approfondies de l'application des BPF des médicaments expérimentaux. Il doit également y avoir une coopération avec les promoteurs des essais, qui sont, finalement, responsables de tous les aspects de l'essai clinique, y compris la qualité des médicaments expérimentaux.

Vu la complexité du procédé de fabrication, il faut disposer d'un système qualité hautement efficace.

La présente annexe inclut aussi des lignes directrices à propos de la commande, l'expédition et le retour des produits destinés aux essais cliniques qui sont à l'interface et complémentaires aux Lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques.

REMARQUE

Des produits autres que le produit à l'essai, le placebo ou le médicament de comparaison peuvent être fournis aux participants à un essai clinique. Ces produits peuvent être utilisés comme médicaments d'appoint ou médicaments adjuvants à des fins de prévention, de diagnostic ou de traitement et/ou ils peuvent être nécessaires pour garantir des soins médicaux adéquats au sujet. On peut également utiliser ces produits, conformément au protocole, pour provoquer une réaction physiologique. Ces produits ne sont pas visés par la définition de « médicament expérimental » et peuvent être fournis par le promoteur ou le chercheur⁴. Le promoteur doit s'assurer que les produits sont conformes à l'avis/la demande d'autorisation de mener l'essai et qu'ils sont d'une qualité qui convient à l'essai en cause; pour ce faire, il doit vérifier la source des matières, vérifier si les produits sont assujettis à une autorisation de mise en marché et s'ils ont été reconditionnés. Il est recommandé, pour ce faire, d'obtenir la

¹ Le terme canadien est « Drogue », selon la définition figurant à l'article C.05.001

² Lignes directrices canadiennes sur les bonnes pratiques de fabrication

³ Lignes directrices de Santé Canada

⁴ Le terme canadien est « Chercheur qualifié », selon la définition figurant à l'article C.05.001

participation et les conseils d'une personne qualifiée⁵.

GLOSSAIRE

Chercheur^{6,7} (*Investigator*)

La personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est :

- (a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- (b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle.

Clé de randomisation (*Randomisation Code*)

Liste où figure le traitement (expérimental ou témoin) auquel chaque participant a été assigné de façon aléatoire.

Commande (*Order*)

Ordre demandant de fabriquer, emballer et/ou livrer un certain nombre d'unités d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux.

Dossier des spécifications (*Product Specification File*)

Dossier de référence contenant (ou renvoyant à des fichiers qui contiennent) toute l'information nécessaire à la rédaction des instructions détaillées relatives à la fabrication, à l'emballage, aux analyses de contrôle de la qualité, à la libération des lots et à l'expédition de médicaments expérimentaux.

Essai clinique^{6,7} (*clinical trial*)

Recherche sur des sujets humains dont l'objet est de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un médicament pour usage humain, de déceler des réactions indésirables liées à cette drogue, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.

Expédition (*Shipping*)

Emballage en vue de l'expédition et envoi de médicaments commandés aux fins d'un essai clinique.

Fabricant/importateur de médicaments expérimentaux⁸ (*Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products*)

Toute personne autorisée à fabriquer/importer des médicaments expérimentaux.

⁵Le terme canadien est Responsable du service du contrôle de la qualité, selon la description de l'article C.02.006.

⁶Ces termes ou d'autres termes semblables utilisés au Canada (voir Annexe 1) sont définis à l'Article C.05.001. Chercheur est l'équivalent de chercheur qualifié au Canada.

⁷Selon la définition de l'article C.05.001

⁸Cette définition ne s'applique pas au Canada

Insu (procédure d')(Blinding)

Procédure selon laquelle une ou plusieurs parties de l'essai ignorent la nature du traitement administré; dans un « essai à simple insu », ce sont habituellement le(s) sujet(s) qui ignore(nt) la nature du traitement qu'il(s) reçoive(nt), et dans un « essai à double insu », ce sont le(s) sujet(s), le(s) chercheur(s), le(s) surveillant(s) et, dans certains cas, le(s) analyste(s) des données qui ignorent la nature du traitement. Lorsqu'il sera question de médicaments expérimentaux, « procédure d'insu » signifiera que l'identité des produits aura été délibérément masquée selon les consignes du promoteur, et « levée de l'insu » signifiera que l'identité des produits masqués aura été dévoilée.

Médicament de comparaison (Comparator product)

Produit expérimental ou commercialisé (c.-à-d. témoin actif), ou placebo, servant de témoin dans un essai clinique.

Médicament expérimental^{6,7} (Investigational medicinal product)

Une forme pharmaceutique d'une substance pharmaceutique active ou un placebo, qui fait l'objet de l'essai ou qui est utilisé comme témoin dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché lorsqu'ils sont utilisés ou fabriqués (formulation ou emballage) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.

Promoteur⁶ (sponsor)

Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique.

Randomisation (Randomisation)

Processus qui consiste à assigner aléatoirement les participants d'un essai clinique à un groupe expérimental ou à un groupe témoin de façon à réduire le biais statistique.

GESTION DE LA QUALITÉ (C.02.013, C.02.014, C.02.015)

1. Le système qualité, conçu, mis en place et vérifié par le fabricant ou l'importateur, doit être décrit dans des procédures écrites, mises à la disposition du promoteur et tenant compte des principes et des lignes directrices sur les BPF qui s'appliquent aux médicaments expérimentaux.
2. Les spécifications et les instructions de fabrication des produits peuvent être modifiées pendant le développement, mais il doit être possible de contrôler et de retracer entièrement ces modifications.

PERSONNEL (C.02.006)

3. Tout le personnel dont les activités sont associées à des médicaments expérimentaux doit recevoir une formation adéquate sur les exigences propres à ces types de produit.
4. La personne qualifiée doit notamment s'assurer que des systèmes satisfaisant aux exigences de la présente annexe sont en place; elle doit donc avoir une connaissance approfondie du développement de produits pharmaceutiques et de la conduite d'essais cliniques. Les indications destinées à la personne qualifiée en ce qui concerne la certification des médicaments expérimentaux ont données aux paragraphes 38 à 41.

LOCAUX ET ÉQUIPEMENT (C.02.004, C.02.005, C.02.007)

5. La toxicité, l'activité et le pouvoir sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours parfaitement connus, il importe de réduire au minimum tous les risques de contamination croisée. La conception de l'équipement et des locaux, les méthodes d'analyses et les limites d'acceptabilité à utiliser après le nettoyage doivent refléter la nature de ces risques. Le cas échéant, on peut envisager d'avoir recours à la production consécutive. En ce qui concerne le nettoyage, il faut tenir compte de la solubilité du

produit avant de choisir le solvant.

DOCUMENTATION

Spécifications et instructions (C.02.009, C.02.010, C.02.011, C.02.015, C.02.016, C.02.018, C.02.020)

6. Les spécifications (en ce qui concerne les matières premières⁹, le matériel d'emballage primaire, les produits intermédiaires, les produits en vrac et les produits finis), les formules de fabrication et les consignes de traitement et d'emballage doivent être le plus complètes possible, compte tenu de l'état des connaissances; elles doivent être réévaluées périodiquement pendant le développement et, au besoin, être mises à jour. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement utilisée, des exigences réglementaires et des exigences de Pharmacopée, et doit faire référence à la version antérieure pour permettre de retrouver le document précédent. Toute modification doit être apportée selon une procédure écrite, laquelle doit prendre en compte les répercussions éventuelles sur la qualité du produit, comme la stabilité et la bioéquivalence.
7. Les justifications des modifications doivent être consignées, et l'on doit déterminer et consigner les conséquences des modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours.

Commande (C.02.011)

8. La commande doit être adressée au fabricant par le promoteur ou par une tierce partie qui agit au nom de celui-ci et doit couvrir la fabrication et/ou l'emballage d'un nombre déterminé d'unités et/ou leur expédition. Elle doit être formulée par écrit (ou transmise par voie électronique) et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. La commande doit avoir été autorisée de façon officielle et comporter, s'il y a lieu, des renvois au dossier des spécifications et au protocole d'essai clinique approprié.

Dossier des spécifications (C.02.009, C.02.014, C.02.016, C.02.018, C.02.020, C.02.027)

9. Le dossier des spécifications (voir le glossaire) doit être continuellement mis à jour, tout au long du développement du produit, et doit permettre de retrouver les versions antérieures. Le fichier doit comprendre les documents suivants ou y faire référence :
 - les spécifications et la méthode analytique pour les matières premières, le matériel d'emballage, les produits intermédiaires, les produits en vrac et les produits finis;
 - les méthodes de fabrication;
 - les contrôles en cours de fabrication et les méthodes utilisées ;
 - une copie approuvée de l'étiquette;
 - les protocoles d'essai clinique appropriés et les clés de randomisation, au besoin;
 - les accords techniques appropriés avec les donneurs d'ordre, le cas échéant;
 - les données sur la stabilité du produit;
 - les conditions d'entreposage et d'expédition.

Cette énumération ne se veut ni limitative ni exhaustive; les contenus du fichier dépendront du produit et de l'étape du développement. L'information doit permettre à la personne qualifiée de déterminer si un lot peut recevoir une certification et être libéré; il faut donc que ce fichier lui soit accessible. Lorsque certaines étapes de la fabrication sont réalisées à différents endroits sous la responsabilité de différentes personnes qualifiées, il est acceptable de maintenir des fichiers séparés limités à l'information liée aux activités effectuées à chaque endroit.

⁹Matières premières dans les Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication

Formule de fabrication et instructions de fabrication (C.02.011, C.02.020)

10. Chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement doit faire l'objet d'instructions écrites et de dossiers d'enregistrements clairs et adéquats. Lorsqu'une opération donnée ne se répète pas, il peut ne pas être nécessaire de préparer des instructions de fabrication et des formules types. La tenue de dossiers est particulièrement importante pour la préparation de la version finale des documents qui seront utilisés dans le cadre de la fabrication courante, une fois l'autorisation de mise en marché obtenue.
11. L'information contenue dans le dossier des spécifications doit servir à la rédaction d'instructions écrites détaillées sur la fabrication, l'emballage, le contrôle de la qualité, les conditions d'entreposage et l'expédition.

Instructions d'emballage (C.02.011)

12. Les médicaments expérimentaux sont habituellement emballés individuellement pour chaque participant à un essai clinique. Le nombre d'unités à emballer doit être précisé avant le début des opérations d'emballage et comprendre le nombre d'unités nécessaires au contrôle de la qualité et le nombre d'échantillons à conserver¹⁰. Il faut effectuer des contrôles suffisants pour s'assurer qu'on dispose de la quantité suffisante de chaque produit à chaque étape de la fabrication.

Dossiers de lot pour la fabrication, l'analyse et l'emballage (C.02.020, C.02.021)

13. Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour qu'il soit possible de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations : ils doivent contenir toutes les remarques pertinentes justifiant les procédures utilisées et les modifications apportées, permettant d'améliorer la connaissance du produit et de perfectionner les opérations de fabrication.
14. Il faut conserver les dossiers de fabrication de lots pendant au moins 5 ans après la conclusion ou l'arrêt formel de la dernière étude clinique dans laquelle un lot a été utilisé.

PRODUCTION

Matériel d'emballage (C.02.011, C.02.016)

15. Les spécifications et les tests de contrôle de la qualité doivent comprendre des mesures visant à empêcher la levée accidentelle de l'insu en raison de l'apparence variable des différents lots de matériel d'emballage.

Opérations de fabrication (C.02.004, C.02.005, C.02.011, C.02.029)

16. À l'étape du développement, il faut déterminer les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication servant principalement à la maîtrise du procédé. Des paramètres de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires peuvent être déduits de l'expérience, y compris de l'expérience acquise dans le cadre de travaux antérieurs de développement. Le personnel-clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter continuellement selon l'expérience acquise pendant la production. Il faut pouvoir justifier les paramètres déterminés et contrôlés sur la base des connaissances disponibles à ce moment-là.
17. On ne s'attend pas à ce que la validation des procédés de fabrication des médicaments expérimentaux soit du même ordre que celle des procédés de fabrication courante, mais on s'attend à ce que les locaux et l'équipement soient validés. En ce qui a trait aux produits stériles, la validation des procédés de stérilisation doit rencontrer les mêmes standards que celle des produits commercialisés. De même, pour assurer

¹⁰ Conformément au paragraphe C.05.010(j) du *Règlement*, l'exigence selon laquelle il faut conserver des échantillons ne s'applique pas au Canada.

l'innocuité des produits biotechnologiques, il faut pouvoir démontrer, le cas échéant, l'inactivation/l'élimination des virus et d'autres contaminants biologiques en se conformant aux principes et aux techniques scientifiques définis dans les documents d'orientation appropriés.

18. La validation des procédés de fabrication aseptique présente des problèmes particuliers lorsque les lots sont de petite taille. Dans ce cas, le nombre d'unités remplies peut correspondre au nombre maximum rempli pendant la production. Dans la mesure du possible et s'il n'y a pas de conflit avec une simulation du procédé, un plus grand nombre d'unités devraient être remplies avec le milieu de croissance afin d'accroître la fiabilité des résultats. Le remplissage et le scellage constituent souvent un procédé manuel ou semi-automatisé qui présente de grandes difficultés sur le plan de la stérilité; il faut donc porter une attention particulière à la formation des opérateurs et à la validation de leur technique aseptique.

Principes applicables aux médicaments de comparaison (C.02.011, C.02.018, C.02.027)

19. Si les produits sont modifiés, on doit disposer de données (i.e. stabilité, comparaison de la dissolution, biodisponibilité) établissant que les modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du produit.
20. Il se peut que la date de péremption du médicament de comparaison figurant sur l'emballage original ne s'applique plus au produit si ce dernier a été remballé dans un autre contenant qui peut ne pas offrir une protection équivalente ou ne pas être compatible avec le produit. Le promoteur, ou une tierce partie agissant au nom de celui-ci, doit déterminer une date de péremption convenable en tenant compte de la nature du produit, des caractéristiques du contenant et des conditions d'entreposage éventuelles du produit. Une telle date doit être justifiée et ne doit pas dépasser la date de péremption figurant sur l'emballage original; elle doit également être compatible avec la durée de l'essai clinique.

Procédures d'insu (C.02.011, C.02.014)

21. Lorsqu'on mène des essais en insu, on doit disposer de mécanismes qui permettent de « voiler » la nature du traitement administré et de maintenir l'insu tout en rendant possible, au besoin, l'identification des produits (notamment le numéro de lot avant la procédure d'insu). Il doit également être possible d'identifier rapidement un produit en cas d'urgence.

Clé de randomisation (C.02.011, C.02.014, C.02.020)

22. On doit disposer de procédures décrivant le mode d'obtention, la sécurité, la distribution, la manipulation et la conservation des clés de randomisation utilisées pour l'emballage des produits expérimentaux, de même que de codes de décryptage. Il faut tenir des dossiers appropriés.

Emballage (C.02.006, C.02.011, C.02.015)

23. Pendant l'emballage des médicaments expérimentaux, il peut s'avérer nécessaire de manipuler simultanément différents produits sur la même chaîne d'emballage. Il faut réduire au minimum le risque d'erreur à l'aide de mesures appropriées et/ou d'équipements spécialisés, et un personnel avec une formation adéquate.
24. L'emballage et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont vraisemblablement plus complexes et pourront occasionner davantage d'erreurs (lesquelles sont également plus difficiles à déceler) que dans le cas des produits commercialisés, particulièrement lorsqu'on utilise des produits d'apparence semblable dans le cadre d'un essai en insu. Les mesures prises pour éviter les erreurs d'étiquetage, i.e. le bilan comparatif des étiquettes, la purge des chaînes et les contrôles en cours de procédé, effectués par du personnel dûment formé, doivent être renforcées en conséquence.
25. L'emballage doit garantir la conservation du médicament expérimental en bon état pendant le transport et l'entreposage aux points de destination intermédiaires. Il faut pouvoir repérer facilement toute ouverture ou

altération de l'emballage extérieur pendant le transport.

Étiquetage¹¹ (C.02.011, C.02.016, C.05.011)

26. Le tableau 1 résume le contenu des paragraphes 26 à 30. L'information suivante doit apparaître sur les étiquettes, à moins que l'on puisse justifier son absence et que cette absence soit autorisée¹² (i.e. l'utilisation d'un système de randomisation électronique central) :
- (a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme de recherche à contrat ou du chercheur (le contact principal pour l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence);
 - (b) la forme posologique pharmaceutique, la voie d'administration, la quantité d'unités posologiques et, dans le cas des essais ouverts, le nom/l'identificateur et le dosage/l'activité;
 - (c) le numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération d'emballage;
 - (d) un code de référence qui permet l'identification de l'essai, du site, du chercheur et du promoteur, si ces renseignements n'apparaissent pas ailleurs;
 - (e) le numéro d'identification/le numéro de traitement du sujet et, le cas échéant, le numéro de visite;
 - (f) le nom du chercheur (s'il n'a pas été fourni selon le point a) ou le point d);
 - (g) le mode d'emploi (on peut renvoyer le sujet ou la personne qui administre le produit à une notice ou à un autre document d'information);
 - (h) la mention « pour usage dans le cadre d'un essai clinique seulement » ou un libellé semblable;
 - (i) les conditions de conservation;
 - (j) la période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de ré-analyse suivant le cas) exprimée en mois/année, d'une manière qui évite toute ambiguïté;
 - (k) la mention « garder hors de la portée des enfants », sauf si les sujets ne rapportent pas le produit à la maison.
27. Il n'est pas obligatoire que l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal (à joindre pour obtenir de l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence) apparaissent sur l'étiquette lorsque les sujets reçoivent une notice (ou une fiche), qu'on leur demande de conserver sur eux en tout temps et sur laquelle figurent ces renseignements.
28. Les informations doivent apparaître dans la ou les langues officielles de l'État dans lequel l'essai clinique est réalisé, au moins sur l'emballage secondaire ou, lorsqu'un tel emballage est inexistant, sur l'emballage primaire. D'autres langues peuvent être ajoutées.¹³
29. Lorsque le produit doit être donné au sujet ou à la personne qui administre le produit dans un emballage primaire et un emballage secondaire et que figurent sur ce dernier les informations énumérées au paragraphe 26, il faut inclure l'information suivante sur l'étiquette de l'emballage primaire (ou sur tout dispositif de dosage scellé qui contient l'emballage primaire) :
- (a) le nom du promoteur, de l'organisme de recherche à contrat ou du chercheur;
 - (b) la forme posologique pharmaceutique, la voie d'administration (peut être omise pour les formes posologiques orales solides), la quantité d'unités posologiques et, dans le cas d'essais ouverts, le nom/l'identificateur et le dosage/l'activité;
 - (c) le numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération d'emballage;
 - (d) un code de référence qui permet l'identification de l'essai, du site, du chercheur et du promoteur, si ces renseignements n'apparaissent pas ailleurs;

¹¹ La section "Étiquetage" (Paragraphe 26-33) a été conservée comme guide, mais les éléments décrits ne sont pas tous exigés au Canada. L'article C.05.011 décrit les exigences canadiennes en matière d'étiquetage.

¹² On doit justifier l'absence de l'information requise selon C.05.011 mais n'apparaissant pas sur l'étiquette et cette absence doit être autorisée par Santé Canada. La justification doit être fournie à la Direction des produits thérapeutiques (DPT) ou la Direction des produits biologiques et thérapies génétiques (DPBTG) et autorisée par ces directions.

¹³ Au Canada, les langues officielles sont le français et l'anglais

- (e) le numéro d'identification/le numéro de traitement du sujet et, le cas échéant, le numéro de visite;
 - (f) le nom du chercheur, s'il n'a pas été fourni selon le point a) ou le point d).
30. Si l'emballage primaire prend la forme de plaquettes alvéolées ou de petites unités, comme des ampoules, sur lesquelles les informations précisées au paragraphe 26 ne peuvent figurer, il faut fournir un emballage secondaire présentant une étiquette sur laquelle apparaissent ces informations. L'emballage primaire doit néanmoins afficher les éléments suivants :
- (a) le nom du promoteur, de l'organisme de recherche à contrat ou du chercheur;
 - (b) la voie d'administration (peut être omise pour les formes posologiques orales solides) et, dans le cas d'essais ouverts, le nom/l'identificateur et le dosage/l'activité;
 - (c) le numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération d'emballage;
 - (d) un code de référence qui permet l'identification de l'essai, du site, du chercheur et du promoteur, si ces renseignements n'apparaissent pas ailleurs;
 - (e) le numéro d'identification/de traitement du sujet et, le cas échéant, le numéro de visite.
31. On peut ajouter des symboles ou des pictogrammes pour expliciter certaines des informations susmentionnées; on peut également donner des renseignements supplémentaires, tels que mises en garde et/ou instructions de manipulation.
32. Pour les essais cliniques qui présentent certaines caractéristiques (6), les éléments suivants doivent être ajoutés à l'information figurant sur l'emballage original, sans toutefois cacher l'étiquette originale :
- (i) le nom du promoteur, de l'organisme de recherche à contrat ou du chercheur;
 - (ii) un code de référence qui permet l'identification de l'essai, du site, du chercheur et du sujet.
33. S'il s'avère nécessaire de modifier la date limite d'utilisation, il faut apposer une étiquette supplémentaire sur le médicament expérimental, laquelle doit indiquer la nouvelle date limite d'utilisation et reproduire le numéro de lot. L'étiquette peut recouvrir l'ancienne date limite d'utilisation, mais pas le numéro de lot initial, pour des raisons de contrôle de la qualité. Cette opération doit être effectuée dans un centre de fabrication autorisé; cependant, lorsqu'on peut le justifier, elle peut être effectuée sur le site d'essai par le pharmacien responsable de l'essai clinique ou sous la supervision de ce dernier ou par un autre professionnel de la santé selon la réglementation nationale. Lorsqu'il est impossible de procéder ainsi, cette opération peut être effectuée par le ou les surveillants de l'essai, lesquels doivent avoir reçu la formation nécessaire. L'opération doit être effectuée conformément aux BPF, aux modes opératoires spécifiques et normalisés et, le cas échéant, en vertu d'un contrat; elle doit également être contre-vérifiée par une deuxième personne. L'ajout d'une telle étiquette doit être consigné adéquatement dans les documents relatifs à l'essai et les dossiers de lot.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (C.02.011, C.02.014)

34. Comme les procédés peuvent ne pas être normalisés ou entièrement validés, le contrôle de la qualité est d'autant plus important qu'il garantit la conformité de chaque lot aux spécifications du produit.
35. Il faut effectuer le contrôle de la qualité conformément au dossier des spécifications des produits et à l'information requise¹⁴. Il faut vérifier l'efficacité de la procédure d'insu et consigner les résultats de la vérification.
36. ¹⁵.
37. On pourrait considérer conserver des échantillons pour chaque cycle d'emballage/période d'essai, jusqu'à

¹⁴ L'exigence réglementaire applicable se trouve à Article C.05.006

¹⁵ Conformément au paragraphe C.05.010 j) du *Règlement*, l'exigence selon laquelle il faut conserver des échantillons ne s'applique pas au Canada.

ce que le rapport clinique soit préparé pour permettre la confirmation de l'identité d'un produit dans l'éventualité de résultats d'essai incohérents et dans le cadre d'une enquête à ce sujet.

LIBÉRATION DES LOTS (C.02.014)

38. Les médicaments expérimentaux (voir le paragraphe 43) ne doivent être libérés qu'après que la personne qualifiée a certifié, en se basant sur les éléments applicables du paragraphe 40, qu'ils satisfont aux exigences appropriées¹⁶.

39. ¹⁷

40. L'évaluation des lots à des fins de certification avant leur libération peut nécessiter, au besoin :

- ▶ les dossiers de lot, y compris les rapports de contrôle, les rapports d'analyse en cours de fabrication et les rapports de libération démontrant que les produits sont conformes aux dossiers des spécifications, la commande, le protocole et la clé de randomisation. Ces documents doivent mentionner tous les écarts ou toutes les modifications prévues, de même que toute vérification ou analyse supplémentaire qui en a résulté, et doivent être rédigés et sanctionnés par le personnel autorisé à le faire selon les dispositions du système qualité;
- ▶ les conditions de fabrication;
- ▶ la validation des locaux, des procédés et des méthodes;
- ▶ l'examen des emballages finis;
- ▶ le cas échéant, les résultats d'analyses ou de tests effectués après l'importation;
- ▶ les rapports sur la stabilité;
- ▶ la source et la vérification des conditions d'entreposage et de transport;
- ▶ des rapports de vérification sur le système qualité du fabricant;
- ▶ des documents émis par les autorités compétentes du pays exportateur certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer et à exporter des médicaments expérimentaux ou des médicaments de comparaison;
- ▶ le cas échéant, les exigences réglementaires concernant l'autorisation de mise en marché, les bonnes pratiques de fabrication applicables et toute vérification officielle de la conformité à ces pratiques;
- ▶ tout autre facteur dont la personne qualifiée est au courant et qui ont un lien avec la qualité du lot.

La pertinence des éléments susmentionnés varie en fonction du pays d'origine du produit, du fabricant et de la présence ou l'absence d'une autorisation de mise en marché dans l'Union européenne ou dans un autre pays et de l'étape de développement du produit.

Le promoteur doit s'assurer que les éléments sur lesquels se fonde la personne qualifiée pour certifier qu'un

¹⁶ Voir l'article C.02.014 du *Règlement*

¹⁷ Ce paragraphe a été enlevé car il s'applique uniquement aux pays de l'Union Européenne et dans les pays de l'Espace économique européen (EEE)

lot satisfait aux exigences nécessaires sont conformes à l'information requise¹⁸. Voir également le paragraphe 44.

41. Lorsque des médicaments expérimentaux sont produits et emballés dans des lieux différents, sous la supervision de personnes qualifiées différentes, il faut suivre d'autres recommandations au besoin¹⁹.
42. Si, lorsque les règlements locaux l'autorisent, l'emballage ou l'étiquetage est effectué sur le site d'essai par le pharmacien responsable de l'essai ou sous la supervision de ce dernier ou par un autre professionnel de la santé selon ces mêmes règlements, la personne qualifiée n'est pas tenue de certifier que l'activité en question est conforme aux exigences. Le promoteur doit tout de même s'assurer que l'activité est consignée de façon adéquate et qu'elle est effectuée conformément aux BPF et il doit consulter la personne qualifiée à ce sujet.

EXPÉDITION (C.02.011, C.02.012, C.02.015, C.02.022, C.05.006)

43. L'expédition des médicaments expérimentaux doit se faire conformément aux instructions données par le promoteur, ou par une tierce personne agissant au nom de celui-ci, dans la demande d'expédition.
44. Les médicaments expérimentaux doivent demeurer sous la responsabilité du promoteur jusqu'à la fin d'une procédure de libération en deux étapes : certification par la personne qualifiée, puis libération si les exigences applicables sont respectées²⁰. Le promoteur doit s'assurer que ces exigences concordent avec l'information dont tient compte la personne qualifiée. Les deux activités de libération doivent être enregistrées et conservées dans les dossiers appropriés de l'essai dont dispose le promoteur ou une tierce personne agissant au nom de celui-ci.
45. Il faut mettre les instructions de décodage à la disposition du personnel responsable avant d'envoyer les médicaments expérimentaux vers le site d'essai.
46. Il faut tenir un inventaire détaillé des envois effectués par le fabricant ou l'importateur. Cet inventaire doit indiquer, notamment, l'identification du destinataire.
47. Les transferts de médicaments expérimentaux d'un site d'essai à un autre doivent demeurer exceptionnels et être couverts par des procédures opératoires normalisées. Pour déterminer s'il convient ou non de transférer un produit donné, il faut consulter la personne qualifiée et examiner l'historique des déplacements du produit pendant qu'il n'est plus sous la responsabilité du fabricant avec l'aide, par exemple, de rapports de surveillance d'essais cliniques et de dossiers sur les conditions d'entreposage au site d'essai original. S'il y a lieu, le produit doit être retourné au fabricant ou à un autre fabricant autorisé pour réétiquetage et certification par la personne qualifiée. Il faut tenir des dossiers et garantir la traçabilité complète.

PLAINTES (C.02.015, C.02.023)

48. Le fabricant/l'importateur et le promoteur (s'il s'agit d'une autre personne morale) doivent discuter des conclusions de toute enquête menée relativement à une plainte qui pourrait être liée à la qualité d'un produit. La personne qualifiée de même que les responsables de l'essai clinique visé doivent participer à ces discussions afin d'évaluer toute répercussion possible sur l'essai, le développement du produit et les sujets.

RAPPELS ET RETOURS

¹⁸ L'exigence réglementaire applicable se trouve à l'article C.05.006 du *Règlement*

¹⁹ L'exigence réglementaire applicable se trouve à l'article C.02.014 du *Règlement*

²⁰ L'exigence réglementaire applicable se trouve à l'article C.05.006 du *Règlement*

Rappels (C.02.012, C.02.022)

49. Le promoteur, en collaboration avec le fabricant/l'importateur s'il ne s'agit pas de la même personne morale, doit accepter la procédure de rappel des médicaments expérimentaux et la procédure de consignation des rappels. Le chercheur et le surveillant doivent comprendre leurs obligations dans le cadre de la procédure de rappel.
50. Le promoteur doit s'assurer que le fournisseur de tout médicament de comparaison ou de tout autre médicament devant être utilisé dans le cadre d'un essai clinique dispose d'un mécanisme qui lui permettra de l'informer de tout rappel concernant un produit qu'il lui aura fourni.

Retours (C.02.014)

51. Les médicaments expérimentaux doivent être retournés conformément aux conditions convenues, définies par le promoteur, spécifiées dans des procédures écrites et approuvées.
52. Les médicaments expérimentaux retournés doivent être clairement identifiés et entreposés dans un endroit contrôlé servant uniquement à cette fin. Il faut conserver des inventaires des médicaments retournés.

DESTRUCTION (C.02.011, C.02.014, C.05.012)

53. C'est le promoteur qui est responsable de la destruction des médicaments expérimentaux inutilisés et/ou retournés. On ne peut donc procéder à la destruction de ces médicaments sans l'autorisation écrite préalable du promoteur.
54. Le promoteur, ou une tierce partie agissant au nom de celui-ci, doit enregistrer, faire concorder et vérifier les quantités de produits livrés, utilisés et récupérés pour chaque site d'essai et chaque période d'essai. Pour un site d'essai donné ou une période d'essai donnée, la destruction des médicaments expérimentaux inutilisés ne doit se faire qu'après l'examen des écarts et après l'acceptation des justifications fournies pour expliquer ces écarts. Les dossiers sur les activités de destruction doivent indiquer chaque action entreprise, et c'est le promoteur qui est responsable de leur tenue.
55. Lorsqu'un médicament expérimental est détruit, il faut remettre au promoteur un reçu ou un certificat de destruction daté. Ces documents doivent indiquer clairement ou permettre de retracer facilement les numéros de lot et/ou de sujet visés et les quantités détruites.

TABLEAU 1
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION DÉTAILLÉE DEVANT PARAÎTRE
SUR LES ÉTIQUETTES (§26 à 30)²¹

(a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme de recherche à contrat ou du chercheur (le contact principal pour l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence);	EMBALLAGE PRIMAIRE Cas général (§26)
(b) forme posologique pharmaceutique, voie d'administration, quantité d'unités posologiques et, dans le cas d'essais ouverts, le nom/l'identificateur et le dosage/l'activité;	Éléments d'information a ^I à k
(c) le numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération d'emballage;	
(d) un code de référence qui permet l'identification de l'essai, du site, du chercheur et du promoteur, si ces renseignements n'apparaissent pas ailleurs;	EMBALLAGE PRIMAIRE Lorsque l'emballage primaire et l'emballage secondaire demeurent toujours ensemble (§29)
(e) le numéro d'identification/le numéro de traitement du sujet et, le cas échéant, le numéro de visite;	a ^{II} b ^{III} c d e f
(f) le nom du chercheur (s'il n'a pas été fourni selon le point a) ou le point d));	
(g) le mode d'emploi (on peut renvoyer le sujet ou la personne qui administre le produit à une notice ou à un autre document d'information);	
(h) la mention « pour usage dans le cadre d'un essai clinique seulement » ou un libellé semblable;	EMBALLAGE PRIMAIRE Plaques alvéolées ou petites unités (§30)
(i) les conditions de conservation;	a ^{II} b ^{III,IV} c d e
(j) la période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de contrôle suivant le cas) exprimée en mois/année, d'une manière qui évite toute ambiguïté;	
(k) la mention « garder hors de la portée des enfants », sauf si les sujets ne rapportent pas le produit à la maison	

^I Il n'est pas obligatoire que l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal (à joindre pour obtenir de l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence) apparaissent sur l'étiquette lorsque les sujets reçoivent une notice (ou une fiche) qu'on leur demande de conserver sur eux en tout temps et sur laquelle figurent ces renseignements. (§ 27).

^{II} Il n'est pas obligatoire que l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal (à joindre pour obtenir de l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence) apparaissent sur l'étiquette.

^{III} On peut omettre la voie d'administration pour les formes posologiques orales solides.

^{IV} On peut omettre la forme posologique pharmaceutique et la quantité d'unités posologiques.

²¹ Le tableau 1 sert seulement d'orientation, néanmoins tous les éléments dans ce tableau ne sont pas des exigences au Canada. On doit se référer aux exigences Canadiennes en matière d'étiquetage contenues dans l'Article C.05.011

TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DE PRODUITS²²**ANNEXE 1 : COMPARAISON DE TERMES**

Termes utilisés dans la présente annexe	Termes comparables d'utilisation courante au Canada	Emplacement de la définition/description des termes canadiens
Personne qualifiée	Responsable du service du contrôle de la qualité	C.02.006, Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication
Médicament expérimental	Médicament (drogue)	C.05.001
Chercheur	Chercheur qualifié	C.05.001
Fabricant	Fabricant, emballeur-étiqueteur	Glossaire, Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication
Produit de départ	Matière première	Glossaire, Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication

²² Le tableau 2 a été retiré de ce document car il n'est pas applicable aux essais cliniques au Canada.

ANNEXE 2**COMPARAISON DE LA STRUCTURE DE LA PRÉSENTE ANNEXE AVEC CELLE DES LIGNES DIRECTRICES (CANADIENNES) SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION**

Sections de la présente annexe		Sections/articles correspondants des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication/du <i>Règlement</i>
Gestion de la qualité		Service du Contrôle de la Qualité, C.02.013-C.02.015
Personnel		Personnel C.02.006
Locaux et équipement		Locaux C.02.004 Hygiène C.02.007
Documentation	Spécifications et instructions	Analyse des matières premières C.02.009- C.02.010 Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.015 Analyse du matériel d'emballage C.02.016 Analyse du produit fini C.02.018
	Commande	Contrôle de la fabrication C.02.011
	Dossier des spécifications	Analyse des matières premières C.02.009 Service du contrôle de la qualité C.02.014 Analyse du matériel d'emballage C.02.016 Analyse du produit fini C.02.018 Dossiers C.02.020 Stabilité C.02.027
	Formules de fabrication et instructions de fabrication	Contrôle de la fabrication C.02.011 Dossiers C.02.020
	Instructions d'emballage	Contrôle de la fabrication C.02.011
	Dossiers de lot pour le traitement, l'analyse et l'emballage	Dossiers C.02.020 - C.02.021
	Production	Matériel d'emballage
	Opérations de fabrication	Locaux C.02.004 Équipement C.02.005 Contrôle de la fabrication C.02.011 Produits stériles C.02.029
	Principes applicables aux produits de comparaison	Contrôle de la fabrication C.02.011 Analyse du produit fini C.02.018 Stabilité C.02.027
	Procédures d'insu	Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.014

	Clé de randomisation	Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.014 Dossiers C.02.020
	Emballage	Personnel C.02.006 Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.015
	Étiquetage	Contrôle de la fabrication C.02.011 Analyse du matériel d'emballage C.02.016 Étiquetage C.05.011
Contrôle de la qualité		Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.015 Dossiers C.02.022
Libération des lots		Service du contrôle de la qualité C.02.014
Expédition		Contrôle de la fabrication C.02.011- C.02.012 Service du contrôle de la qualité C.02.014 Dossiers C.02.022
Plaintes		Service du contrôle de la qualité C.02.015 Dossiers C.02.022
Rappels et retours	Rappels	Contrôle de la fabrication C.02.012 Dossiers C.02.022
	Retours	Service du contrôle de la qualité C.02.014
Destruction		Contrôle de la fabrication C.02.011 Service du contrôle de la qualité C.02.014

ANNEXE 3
RÈGLEMENTS CANADIENS SUR LES ALIMENTS ET DROGUES APPLICABLES
DANS CE DOCUMENT

Titre 2

Bonnes pratiques de fabrication

C.02.002

Dans le présent titre,
“matériel d'emballage” comprend une étiquette;

“service du contrôle de la qualité” désigne un service du contrôle de la qualité visé à l'article C.02.013;

“spécifications” s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :

- (a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
- (b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
- (c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage.

VENTE

C.02.003

Il est interdit au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et à l'importateur de vendre une drogue qui n'a pas été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée ou entreposée conformément aux exigences du présent titre.

LOCAUX

C.02.004

Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est manufacturé ou emballé-étiqueté doivent être conçus, construits et entretenus de manière :

- (a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- (b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent; et
- (c) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

ÉQUIPEMENT

C.02.005

L'équipement servant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon :

- (a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- (b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue;
- et
- (c) à fonctionner selon son usage voulu.

PERSONNEL

C.02.006

Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le Directeur juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

HYGIÈNE

C.02.007

- (1) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit avoir un programme d'hygiène, par écrit, qui est appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.
- (2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre :
 - (a) les méthodes de nettoyage des locaux où la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée et de l'équipement servant à ces fins;
 - (b) des instructions pour manifester et emballer-étiqueter les drogues dans des conditions hygiéniques et pour manutentionner le matériel utilisé à ces fins.

C.02.008

- (1) Le manufacturier et l'emballer-étiqueteur d'une drogue doivent avoir, par écrit, les exigences minimales relatives à la santé ainsi qu'au comportement et aux vêtements du personnel afin que la drogue soit manufacturée et emballée-étiquetée dans des conditions hygiéniques.
- (2) L'accès à une zone où est exposée une drogue à l'étape où elle est manufacturée ou emballée-étiquetée est interdite à la personne :
 - (a) qui est atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou
 - (b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps.

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009

- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé pour manifester une drogue.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour manifester une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- (3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour manifester une drogue.
- (4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour manifester une drogue, à moins que la propriété n'ait été à nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.
- (5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent
 - (a) être par écrit;
 - (b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
 - (c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.010

- (1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé
 - (a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier; ou
 - (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier,
 - (i) si ce manufacturier :
 - A. prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et

- B. effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et
- (ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier, doit être soumis à une analyse d'identité.

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011

(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur doivent avoir, par écrit, les méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications.

(2) Toute personne tenue d'avoir par écrit les méthodes visées au paragraphe (1) doit veiller à ce que chaque lot ou lot de fabrication soit manufacturé, emballé-étiqueté et analysé selon ces méthodes.

C.02.012

(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent tenir :

- (a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue se trouvant sur le marché;
- (b) un programme d'auto-inspection.

(2) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa (C.01A.003b) et l'importateur doivent tenir un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.

(3) Le distributeur visé à l'alinéa (C.01A.003b) d'une drogue manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue n'est pas tenu de satisfaire à l'exigence du paragraphe (2) pour cette drogue.

(4) Dans le cas d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée ou emballée-étiquetée dans un bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa (C.01A.003b) ou l'importateur de cette drogue n'est pas tenu de se conformer à l'exigence du paragraphe (2) à l'égard de cette activité pour cette drogue si les conditions suivantes sont réunies :

- (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement;
- (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il a reçu, il conserve une copie du certificat de lot.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013

(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue doivent avoir dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.

(2) Le service du contrôle de la qualité visé au paragraphe (1) doit être un service organisationnel distinct, relevant de la direction et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

C.02.014

(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(2) Une drogue qui est retournée au manufacturier, à l'emballeur-étiqueteur, au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou à l'importateur ne peut être remise en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(3) Un lot ou un lot de fabrication de matières premières ou de matériaux d'emballage-étiquetage ne peut être utilisé pour manufacturer ou emballer-étiqueter une drogue sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.

(4) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être traité à nouveau sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.015

(1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par le responsable du service de contrôle de la qualité avant d'être appliquées.

(2) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que chaque plainte reçue au sujet de la qualité est étudiée et que les mesures correctives nécessaires sont prises.

(3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE

C.02.016

(1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour l'emballage d'une drogue, faire l'objet d'examens ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.

(2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

(a) être par écrit;

(b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et

(c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.017

(1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé

(a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette une drogue; ou

(b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe une drogue :

(i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel d'emballage qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

(ii) si le matériel d'emballage n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette la drogue

- (a) le lot ou le lot de fabrication de matériel d'emballage doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et
- (b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

ANALYSE DU PRODUIT FINI

C.02.018

- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente que s'il est conforme aux spécifications établies pour cette drogue.
- (3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
 - (a) être par écrit;
 - (b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et
 - (c) être conformes à la Loi et au présent règlement.

DOSSIERS

C.02.020

- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur doivent conserver dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue vendue :
 - (a) des documents-types de production;
 - (b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;
 - (c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;
 - (d) une preuve attestant la durée pendant laquelle la drogue, placée dans le contenant dans lequel elle est vendue, demeurera conforme aux spécifications établies à son égard; et
 - (e) une preuve satisfaisante des analyses visées à l'article C.02.018.
- (2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur doivent fournir au Directeur, à sa demande, les résultats des analyses des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage effectuées pour chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue vendue.
- (3) Le fabricant doit conserver dans ses locaux :
 - (a) les spécifications écrites de ces matières; et
 - (b) une preuve satisfaisante des analyses des matières premières visées à l'article C.02.009.
- (4) La personne qui emballe une drogue doit conserver dans ses locaux :
 - (a) les spécifications écrites du matériel d'emballage; et
 - (b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.
- (5) Le fabricant doit conserver dans ses locaux au Canada :
 - (a) les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments où la drogue est fabriquée, emballée-étiquetée ou analysée;
 - (b) la description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
- (6) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et l'analyste doivent conserver dans leurs locaux au Canada des renseignements sur les employés qui supervisent les opérations visant à fabriquer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment le titre, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la formation de ces personnes.

C.02.021

(1) Sous réserve du paragraphe (2), les dossiers à tenir et les preuves à conserver aux termes du présent titre qui portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser et entreposer une drogue doivent être conservés pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

(2) Les dossiers et les preuves exigés par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant au moins cinq ans après la dernière utilisation de ceux-ci au cours des opérations visant à manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

C.02.022

Le distributeur visé à l'article C.01A.003, le grossiste et l'importateur d'une drogue doivent conserver les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché le lot ou le lot de fabrication, pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

C.02.023

(1) Sur réception d'une plainte sur la qualité d'une drogue, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur de la drogue doivent ouvrir un dossier contenant la plainte et les résultats des enquêtes menées à cet égard et conserver ce dossier pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

(2) Sur réception de renseignements sur la qualité ou les dangers d'une drogue, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur de la drogue doivent ouvrir un dossier à ce sujet et le conserver pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

C.02.024

(1) Le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent :

- (a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les mesures prises relativement à ce programme; et
- (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

(2) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit

- (a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007; et
- (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

STABILITÉ

C.02.027

Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

C.02.028

Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

PRODUITS STÉRILES

C.02.029

Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être manufacturée et emballée-étiquetée :

- (a) dans des locaux distincts et clos;
- (b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie; et
- (c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

Titre 5

Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets

C.05.001

“essai clinique” Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.

“drogue” Drogue pour usage humain destinée à faire l'objet d'un essai clinique.

“chercheur qualifié” La personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est :

- (a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- (b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle.

“promoteur” Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique.

C.05.006

(1) Sous réserve du paragraphe (3), le promoteur peut vendre ou importer une drogue destinée à un essai clinique, autre qu'une drogue visée au paragraphe (2), si les conditions suivantes sont réunies :

- (a) il a présenté au ministre une demande conformément à l'article C.05.005;
- (b) le ministre ne lui a pas envoyé, dans les trente jours suivant la date de réception de la demande, un avis lui indiquant qu'il ne peut vendre ou importer la drogue pour l'un des motifs suivants :
 - (i) les renseignements et documents à l'égard de la demande, selon le cas :
 - (A) n'ont pas été fournis conformément au présent règlement,
 - (B) ne sont pas suffisants pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique,
 - (ii) le ministre a des motifs raisonnables de croire, d'après l'examen de la demande ou des renseignements fournis en vertu de l'article C.05.009, ou d'après l'évaluation de tout autre renseignement, que l'une des conditions suivantes existe :
 - (A) l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes,
 - (B) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des sujets d'essai clinique,
 - (C) les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints;
- (c) pour chaque lieu d'essai clinique, le promoteur a obtenu l'approbation du comité d'éthique de la recherche à l'égard du protocole visé à l'alinéa C.05.005(a) et à l'égard d'une formule de consentement éclairé contenant la déclaration visée à l'alinéa C.05.005(b);
- (d) avant la vente ou l'importation de la drogue à un lieu d'essai clinique, le promoteur a fourni au ministre les renseignements visés aux sous-alinéas C.05.005(c)(ix) et (x) et aux alinéas C.05.005(d) et (h) qui n'ont pas été fournis à l'égard de ce lieu au moment de la présentation de la demande.

(2) Sous réserve du paragraphe (3), le promoteur peut vendre ou importer une drogue destinée à un essai clinique lorsque :

- (a) s'agissant d'une drogue nouvelle à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en vertu du paragraphe C.08.004(1), l'essai clinique porte sur les fins ou le mode d'emploi pour lesquels l'avis de conformité a été délivré;
- (b) s'agissant d'une drogue, autre qu'une drogue nouvelle, à l'égard de laquelle une identification numérique a été attribuée en vertu du paragraphe C.01.014.2(1), l'essai clinique porte sur l'usage ou les fins pour lesquels l'identification numérique a été attribuée.

(3) Le promoteur ne peut vendre ou importer la drogue destinée à un essai clinique :

- (a) durant la période de la suspension ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017;
- (b) après l'annulation ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017.

C.05.010

Le promoteur doit veiller à ce que tout essai clinique soit mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et, en particulier, veiller à ce que...

(j) la drogue soit manufacturée, manutentionnée et entreposée conformément aux bonnes pratiques de fabrication visées aux titres 2 à 4, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026.

C.05.011

Malgré les autres dispositions du présent règlement relatives à l'étiquetage, le promoteur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les deux langues officielles, les renseignements suivants :

- (a) une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié;
- (b) le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
- (c) la date limite d'utilisation de la drogue;
- (d) les conditions d'entreposage recommandées de la drogue;
- (e) le numéro de lot de la drogue;
- (f) les nom et adresse du promoteur;
- (g) le code ou l'identification du protocole;
- (h) si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202(1)b)(vi).

C.05.012

(4) Le promoteur doit tenir les registres visés au présent titre durant vingt-cinq ans.