



Santé
Canada Health
Canada

Le 11 février 2016

Avis

Notre référence : 16-101390-659

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : Q8(R2): Développement Pharmaceutique

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Q8(R2): Développement Pharmaceutique.

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/index-fra.php>).

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

Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP)
Courriel : bps_enquiries_enquetes_bsp@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-941-3184
Télécopieur : 613-941-0571

Canada



LIGNE DIRECTRICE

Développement Pharmaceutique

ICH thème Q8(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/02/10
Date mis en vigueur	2016/02/10

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: ICH guidance document Q8(R2):
Pharmaceutical Development*

AVANT-PROPOS

La présente 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 la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

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

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directions concernées.

Historique du document

Première codification	Historique	Date
-----------------------	------------	------

Directive principale : Développement pharmaceutique

Q8	Approbation de la directive par le Comité directeur à l'étape 2 et diffusion aux fins de consultation publique	18 novembre 2004
Q8	Approbation de la directive par le Comité directeur à l'étape 4 et adoption recommandée aux trois organismes de réglementation de l'ICH	10 novembre 2005

Annexe à la directive principale : Développement pharmaceutique

Annexe à la directive Q8	Approbation de l'annexe par le Comité directeur à l'étape 2 et diffusion aux fins de consultation publique	1 ^{er} novembre 2007
Annexe à la directive Q8	Approbation de l'annexe par le Comité directeur à l'étape 4 et adoption recommandée aux trois organismes de réglementation de l'ICH	13 novembre 2008

Ajout de l'annexe à la directive principale

Q8(R1)	La directive principale « Développement pharmaceutique » a été recodée « Q8(R1) » suivant l'ajout de l'annexe.	Novembre 2008
--------	--	---------------

Version la plus récente de l'étape 4

Q8(R2)	Rectificatifs apportés au titre de la « figure 2a » et de la « figure 2b » de l'« exemple 2 » à la page 27	Août 2009
--------	--	-----------

Table des matières

PARTIE I :	1
1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectif de la directive	1
1.2 Portée	1
2. DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	1
2.1 Composants du produit pharmaceutique	3
2.1.1 Substance médicamenteuse	3
2.1.2 Excipients	4
2.2 Produit pharmaceutique	4
2.2.1 Mise au point de la formulation	4
2.2.2 Surtirage	5
2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques	6
2.3 Élaboration des procédés de fabrication	6
2.4 Contenant et dispositif de fermeture	7
2.5 Caractéristiques microbiologiques	8
2.6 Compatibilité	9
3. GLOSSAIRE	9
PARTIE II	11
1. INTRODUCTION	11
2. ÉLÉMENTS DU DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	13
2.1 Profil cible de qualité du produit	13
2.2 Aspects de qualité essentiels	13
2.3 Évaluation des risques : Lier les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects de qualité essentiels du produit pharmaceutique	14
2.4 Espace de conception	14
2.4.1 Sélection des variables	15
2.4.2 Description d'un espace de conception dans une présentation	15
2.4.3 Espace de conception de l'opération unitaire	15
2.4.4 Relation entre l'échelle et l'équipement des espaces de conception	16

2.4.5	Espace de conception ou plages de valeurs admissibles.....	16
2.4.6	Espace de conception et limite d'échec.....	16
2.5	Stratégie de contrôle	16
2.6	Gestion du cycle de vie du produit et amélioration continue.....	18
3.	PRÉSENTATION DU DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE ET DE RENSEIGNEMENTS CONNEXES SUIVANT LE MODE DE PRÉSENTATION DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (CTD).....	19
3.1	Gestion des risques liés à la qualité et élaboration du produit et du procédé	19
3.2	Espace de conception.....	19
3.3	Stratégie de contrôle	19
3.4	Renseignements sur la substance pharmaceutique	20
4.	GLOSSAIRE.....	20
	APPENDICE 1 APPROCHES DIFFÉRENTES POUR LE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	22
	APPENDICE 2 EXEMPLES À TITRE INDICATIF.....	24

PARTIE I :

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive

La présente directive décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) d'une présentation réglementaire, suivant le mode de présentation du document technique commun (CTD) ICH M4.

La section concernant le développement pharmaceutique permet de présenter l'information obtenue dans le cadre de l'application de méthodes scientifiques et de la gestion des risques liés à la qualité (consulter l'ICH Q9 pour la définition), dans le cadre de la mise au point d'un produit et de son procédé de fabrication. Elle est d'abord rédigée pour la demande de commercialisation initiale, mais peut être mise à jour au vu de nouvelles connaissances acquises au cours du cycle de vie* du produit. La section sur le développement pharmaceutique vise à transmettre une meilleure compréhension du produit et du procédé de fabrication aux examinateurs et aux inspecteurs. La directive indique également les domaines où une meilleure compréhension de la science pharmaceutique et de la fabrication permettrait éventuellement d'adopter des approches réglementaires souples. Le degré de souplesse de la réglementation est basé sur le niveau des données scientifiques pertinentes fournies.

1.2 Portée

La présente directive vise à fournir des renseignements sur le contenu de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) concernant les produits pharmaceutiques, tels qu'ils sont définis dans le module 3 du Document technique commun (CTD) (directive M4 de l'ICH). Elle ne s'applique pas au contenu des présentations de produits pharmaceutiques soumises au cours des différentes phases des études cliniques devant mener à la mise au point du produit. Cependant, il est important de tenir compte des principes énoncés dans la présente directive durant ces phases également. Cette directive pourrait aussi être appropriée pour d'autres types de produits. Pour déterminer l'applicabilité de la présente directive à un type de produit particulier, les demandeurs peuvent consulter les organismes de réglementation appropriés.

2. DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Le but du développement pharmaceutique est de concevoir un produit et un procédé de fabrication connexe d'une bonne qualité en vue d'offrir en tout temps un produit dont l'efficacité correspond à celle prévue. Les connaissances et l'information obtenues dans le cadre des études de développement pharmaceutique et de l'expérience de fabrication permettent de fournir des

* Voir la définition dans le Glossaire.

données scientifiques à l'appui de l'établissement de l'espace de conception, des spécifications et des contrôles de fabrication.

Les résultats des études de développement pharmaceutique peuvent servir de fondement à la gestion des risques liés à la qualité. Il est important de reconnaître que la qualité ne peut être vérifiée dans le produit même, c'est-à-dire (c.-à-d.) qu'elle doit être prise en compte dès la conception du produit. Les changements dans la formulation et les procédés de fabrication durant la mise au point et la gestion du cycle de vie devraient être considérés comme l'occasion d'obtenir des données additionnelles et de faciliter davantage l'établissement de l'espace de conception. De la même manière, l'inclusion des données pertinentes tirées d'expériences ayant abouti à des résultats imprévus peut se révéler utile. L'espace de conception est proposé par le demandeur, et il est soumis à l'évaluation et à l'approbation des organismes de réglementation. Aucune intervention effectuée dans les limites de l'espace de conception n'est considérée comme un changement. En revanche, le fait de travailler à l'extérieur des limites de cet espace est considéré comme un changement et devrait normalement déclencher un processus réglementaire de changement après l'approbation.

La section du développement pharmaceutique devrait décrire les données établissant que le type de forme pharmaceutique choisi et la formulation proposée conviennent à l'utilisation prévue. Cette section devrait fournir, dans chacune des parties, les renseignements nécessaires pour permettre de comprendre la mise au point du produit, de même que son procédé de fabrication. On encourage l'ajout de tableaux sommaires et de graphiques pour clarifier les renseignements et faciliter l'examen.

Il faudrait, au minimum, déterminer les aspects des substances médicamenteuses, excipients, systèmes récipient-fermeture et procédés de fabrication qui sont d'une importance capitale pour la qualité du produit et justifier les stratégies de surveillance. Les caractéristiques de la formulation et les paramètres des procédés qui sont essentiels sont généralement établis dans le cadre d'une évaluation visant à déterminer l'incidence que leur variation peut avoir sur la qualité du produit pharmaceutique.

De plus, le demandeur peut décider de réaliser des études de développement pharmaceutique susceptibles d'enrichir les connaissances sur l'efficacité du produit en ce qui concerne une gamme plus variée de caractéristiques matérielles, de procédés de fabrication et de paramètres de fonctionnement. L'inclusion de ces données additionnelles dans cette section permet de démontrer une meilleure compréhension des caractéristiques matérielles, des procédés de fabrication et des mécanismes de surveillance connexes. Ces données scientifiques facilitent l'établissement d'un espace de conception élargi. Dans les circonstances, il est possible d'élaborer des approches de réglementation plus souples, par exemple, pour faciliter :

- la prise de décisions réglementaires fondées sur le risque (examens et inspections);

- l'amélioration des procédés de fabrication, dans les limites de l'espace de conception approuvé décrit dans le dossier, sans autre examen réglementaire;
- la réduction du nombre de présentations post-approbation;
- le contrôle de la qualité en temps réel et, partant, une réduction des vérifications du produit final.

Afin d'assurer cette souplesse, le demandeur devrait démontrer une connaissance améliorée de l'efficacité du produit pour une gamme variée de caractéristiques matérielles, de procédés de fabrication et de paramètres de fonctionnement. Ces connaissances peuvent être acquises, par exemple, dans le cadre de l'application des plans expérimentaux officiels* ou de la technologie d'analyse de procédé (TAP), ou encore faire partie du bagage de connaissances du demandeur. L'utilisation appropriée des principes de gestion des risques liés à la qualité peut aider à prioriser les études de développement pharmaceutique visant à obtenir ces données.

La conception et la réalisation des études de développement pharmaceutique devraient être compatibles avec les fins scientifiques visées. Il faudrait reconnaître que c'est sur le niveau des connaissances acquises et non sur le volume de données que reposent les présentations scientifiques et leur évaluation réglementaire.

2.1 Composants du produit pharmaceutique

2.1.1 Substance médicamenteuse

Les propriétés physico-chimiques et biologiques de la substance pharmaceutique qui peuvent avoir une incidence sur l'efficacité du produit pharmaceutique et sa manufacturabilité, ou qui ont spécifiquement été intégrées lors de la mise au point de la substance pharmaceutique [par exemple (p. ex.) : propriétés du produit à l'état solide], devraient être déterminées et examinées. Parmi les exemples de propriétés physico-chimiques et biologiques qu'il faudrait peut-être examiner, mentionnons la solubilité, la teneur en eau, la dimension de la particule, les paramètres de cristallisation, l'activité biologique et la perméabilité. Ces propriétés pourraient être interdépendantes et devoir être examinées ensemble.

Pour évaluer l'effet potentiel des propriétés physico-chimiques d'une substance pharmaceutique sur l'efficacité du produit pharmaceutique, il peut se révéler nécessaire d'effectuer des études sur le produit pharmaceutique. Par exemple, la directive Q6A de l'ICH, intitulée *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques* décrit certains des cas où des études sur les produits pharmaceutiques sont recommandées (p. ex. diagrammes décisionnels n^{os} 3 et 4 [partie 2]). Cette approche s'applique

* Voir la définition dans le Glossaire.

également à la directive Q6B de l'ICH, intitulée *Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie*. Les données découlant des études sur l'effet potentiel des propriétés des substances pharmaceutiques sur l'efficacité des médicaments peuvent être utilisées, s'il y a lieu, pour justifier des éléments des spécifications des substances pharmaceutiques (3.2.S.4.5).

La compatibilité de la substance pharmaceutique avec les excipients énumérés dans la section 3.2.P.1 devrait être évaluée. Il faudrait également évaluer la compatibilité des diverses substances pharmaceutiques dans le cas des produits qui contiennent plus d'une de ces substances.

2.1.2 Excipients

Les excipients choisis, leur concentration et les caractéristiques qui peuvent avoir une incidence sur l'efficacité du produit pharmaceutique (p. ex. : stabilité, biodisponibilité) ou sa manufacturabilité devraient être examinés dans le contexte de la fonction respective de chaque excipient. L'examen devrait porter sur toutes les substances utilisées dans la fabrication du produit pharmaceutique, qu'elles fassent partie intégrante du produit fini ou non (p. ex. : adjuvants de fabrication). Il faudrait établir la compatibilité des excipients entre eux, si ce facteur est pertinent (par exemple la combinaison d'agents de conservation dans une solution en contenant deux). Il faudrait en outre démontrer la capacité des excipients (p. ex. : antioxydants, agents favorisant la pénétration, délitants, agents de contrôle de la libération du produit) de remplir leur rôle et d'être efficaces tout au long de la durée de conservation du produit pharmaceutique. Les données sur l'efficacité de l'excipient peuvent être utilisées, au besoin, pour justifier le choix de l'excipient et les caractéristiques liées à sa qualité, et pour appuyer la justification des spécifications du produit pharmaceutique (3.2.P.5.6).

Les données à l'appui de l'innocuité des excipients, s'il y a lieu, devraient faire l'objet de renvois recoupés (3.2.P.4.6).

2.2 Produit pharmaceutique

2.2.1 Mise au point de la formulation

Il faudrait fournir un résumé décrivant la mise au point de la formulation, y compris la liste des caractéristiques qui sont d'une importance capitale pour la qualité du produit pharmaceutique, compte tenu de l'utilisation prévue et de la voie d'administration du produit. Les données découlant des études expérimentales officielles peuvent être utiles pour déterminer les variables clés ou interdépendantes qui pourraient être importantes pour assurer la qualité du produit pharmaceutique.

Le résumé devrait souligner l'évolution de la mise au point de la formulation, à partir du concept initial jusqu'à la version finale du produit. Il devrait également tenir compte du choix des composants du produit pharmaceutique (p. ex. : propriétés de la substance pharmaceutique, excipients, système récipient-fermeture et tout dispositif posologique pertinent), du procédé de fabrication, et, s'il y a lieu, des données obtenues dans le cadre de la mise au point de produits pharmaceutiques semblables.

Le tableau récapitulatif des excipients compris dans la formule de lot (3.2.P.3.2), le cas échéant, devrait être justifié dans cette section de la demande; cette justification peut souvent être basée sur l'expérience acquise durant la mise au point ou la fabrication du produit.

Il faudrait fournir un résumé des formulations utilisées dans le cadre des essais cliniques d'innocuité et d'efficacité, de même que dans le cadre des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence pertinentes. Il faudrait décrire clairement les différences entre les formulations commerciales proposées et les formulations utilisées pour obtenir les lots destinés aux études cliniques pivots et les lots primaires destinés aux études de stabilité, et fournir les raisons expliquant ces différences.

Il faudrait résumer les données des études comparatives *in vitro* (p. ex. : de dissolution) ou des études comparatives *in vivo* (p. ex. : de bioéquivalence) qui relient les formulations servant aux essais cliniques aux formulations commerciales proposées décrites dans la section 3.2.P.1, et indiquer l'étude pertinente (renvoi au numéro de l'étude). Lorsque des efforts ont été faits pour établir une corrélation entre les études *in vitro* et *in vivo*, les résultats de ces études, de même que des renvois à ces études (par leur numéro), devraient être fournis. L'établissement d'une corrélation peut faciliter la sélection de critères appropriés d'acceptation concernant la dissolution, et peut éventuellement réduire la nécessité de réaliser d'autres études de bioéquivalence par suite de changements au produit ou au procédé de fabrication du produit.

Toute caractéristique particulière de la conception du produit pharmaceutique (p. ex. : trait de coupe du comprimé, excédent de remplissage, mesure anticontrefaçon pouvant avoir un effet sur le produit) devrait être indiquée et justifiée.

2.2.2 Surtitrage

En général, le recours au surtitrage d'une substance pharmaceutique pour compenser les pertes en cours de fabrication ou la durée limitée de conservation du produit, ou pour prolonger la durée de conservation du produit, est découragé.

Tout surtitrage dans la fabrication du produit pharmaceutique, que ce soit dans le produit final ou non, devrait être justifié, compte tenu de l'innocuité et de l'efficacité du produit.

Il faudrait fournir des renseignements sur 1) l'importance du surtitrage, 2) la raison du surtitrage (p. ex. : compenser les pertes en cours de fabrication, prévues et documentées) et 3) la raison de l'importance du surtitrage. Le surtitrage devrait être inclus dans la quantité de substance pharmaceutique indiquée dans la formule des lots (3.2.P.3.2).

2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

Il faudrait déterminer et commenter les propriétés physico-chimiques et biologiques du produit qui influent sur son innocuité, son efficacité ou sa manufacturabilité, notamment les effets physiologiques de la substance pharmaceutique et les caractéristiques de sa formulation. Les études pourraient comprendre, par exemple, l'élaboration d'un test sur la fraction respirable d'un produit inhalé. De la même manière, les données à l'appui de la sélection d'un test de dissolution par opposition à un test désagrégation, ou de tout autre moyen d'assurer la libération du produit pharmaceutique, et les données concernant l'élaboration et la pertinence du test retenu pourraient être fournies dans cette section. Voir également la directive Q6A de l'ICH, intitulée *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques*; diagrammes décisionnels n° 4 (partie 3) et n° 7 (partie 1) ou la directive Q6B de l'ICH, intitulée *Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie*. Les commentaires devraient renvoyer aux données pertinentes concernant la stabilité, indiquées dans la section 3.2.P.8.3.

2.3 Élaboration des procédés de fabrication

Le choix, la surveillance et l'amélioration des procédés de fabrication décrits dans la section 3.2.P.3.3 (c.-à-d. dans le cas des lots de production commerciale) devraient faire l'objet d'explications. Il est important d'examiner les caractéristiques essentielles de la formulation, de même que les autres procédés de fabrication possibles, afin d'expliquer les raisons à l'origine du choix du procédé de fabrication et de confirmer la pertinence des composants. Il faudrait commenter le caractère approprié de l'équipement utilisé pour les produits visés. Les études d'élaboration des procédés devraient servir de fondement à l'amélioration, à la validation et à la vérification continue des procédés* (s'il y a lieu), de même qu'aux exigences liées au contrôle des procédés. Ces études devraient, s'il y a lieu, traiter des caractéristiques microbiologiques, de même que des caractéristiques physiques et chimiques. Les données découlant des études d'élaboration des procédés peuvent être utilisées, au besoin, pour justifier les spécifications du produit pharmaceutique (3.2.P.5.6).

Il faudrait avoir recours au programme d'élaboration des procédés de fabrication ou au programme d'amélioration des procédés pour déterminer les paramètres critiques des procédés

* Voir la définition dans le Glossaire.

qui devraient faire l'objet d'une surveillance ou d'un contrôle (p. ex. paramètres de la granulation) pour assurer la qualité visée du produit.

Dans le cas des produits devant être stériles, il faudrait choisir une méthode appropriée de stérilisation du produit pharmaceutique et du matériel d'emballage primaire, et justifier le choix.

Il faudrait commenter les différences majeures entre, d'une part, les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots destinés aux études cliniques pivots (innocuité, efficacité, biodisponibilité, bioéquivalence) ou les lots primaires destinés aux études de stabilité et, d'autre part, le procédé décrit dans la section 3.2.P.3.3. Les commentaires devraient résumer l'incidence des différences sur l'efficacité, la manufacturabilité et la qualité du produit. L'information devrait être présentée de manière à faciliter l'établissement d'un lien entre les procédés et les données d'analyse des lots correspondants (3.2.P.5.4). Elle devrait comprendre, par exemple, 1) les données d'identification (p. ex. : numéro de lot) et l'utilisation des lots produits (p. ex. : numéro de lot de l'étude de bioéquivalence), 2) l'établissement de fabrication, 3) la taille du lot et 4) toute différence importante concernant l'équipement (p. ex. : différences concernant la conception, le principe de fonctionnement, la taille).

Afin d'assurer une certaine souplesse en vue de l'amélioration future des procédés, il serait utile, au moment de décrire l'élaboration du procédé de fabrication, d'indiquer les systèmes de mesure servant surveiller les caractéristiques essentielles ou les résultats finals des procédés. La collecte de données de surveillance du procédé lors de l'élaboration du procédé de fabrication peut fournir des renseignements utiles pour améliorer la compréhension du procédé. Il faudrait décrire les mesures de contrôle des procédés qui permettent d'adapter le procédé pour assurer la surveillance de toutes les caractéristiques essentielles.

On peut fournir une évaluation de la capacité du procédé de produire d'une manière fiable un produit dont la qualité correspond à celle visée (p. ex. : le rendement du procédé de fabrication dans différentes conditions de fonctionnement, à différentes échelles ou avec différents équipements). La compréhension de la robustesse du procédé* peut être utile dans le cadre de l'appréciation et de la réduction des risques (voir le glossaire de la directive ICH Q9 *Gestion des risques liés à la qualité* pour les définitions), et peut faciliter l'amélioration de la fabrication et des procédés futurs, en particulier si on utilise parallèlement des outils de gestion des risques (voir la directive ICH Q9 *Gestion des risques liés à la qualité*).

2.4 Contenant et dispositif de fermeture

Il faudrait commenter et justifier le choix du système récipient-fermeture pour le produit commercial (décrit dans la section 3.2.P.7). Il faudrait tenir compte de l'utilisation prévue du produit pharmaceutique et de la pertinence du système récipient-fermeture pour l'entreposage et

* Voir la définition dans le Glossaire.

le transport (expédition) du produit, y compris le récipient pour l'entreposage et l'expédition de produits pharmaceutiques en vrac, s'il y a lieu.

Le choix du matériel d'emballage primaire devrait être justifié. En l'occurrence, il faudrait décrire les études réalisées en vue de démontrer l'intégrité du récipient et de la fermeture. Il faudrait examiner l'interaction possible entre le produit et le récipient ou l'étiquette.

Le matériel d'emballage primaire devrait être choisi en fonction de certains facteurs, notamment le choix de matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme pharmaceutique (y compris la sorption au contact du récipient et les fuites) et la sécurité des matériaux de construction. Il faudrait justifier le choix du matériel d'emballage secondaire, s'il y a lieu.

Si un dispositif-doseur est utilisé (p. ex. : pipette compte-gouttes, stylo-injecteur, inhalateur à poudre sèche), il est important de démontrer qu'une dose reproductible et exacte du produit est fournie dans des conditions d'essai qui, dans la mesure du possible, simulent l'utilisation du produit.

2.5 Caractéristiques microbiologiques

Il faudrait, s'il y a lieu, commenter les caractéristiques microbiologiques du produit pharmaceutique dans cette section (3.2.P.2.5). Les commentaires devraient notamment traiter des éléments suivants :

- Les raisons à l'appui de la décision d'effectuer ou de ne pas effectuer le dénombrement des microorganismes dans le cas des produits pharmaceutiques non stériles (voir l'organigramme décisionnel n° 8 dans la directive Q6A de l'ICH, intitulée *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques* et la directive Q6B de l'ICH, intitulée *Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie*);
- La sélection et l'efficacité des agents de conservation dans les produits contenant un agent antimicrobien ou l'efficacité antimicrobienne des produits qui sont intrinsèquement antimicrobiens;
- Dans le cas des produits stériles, l'intégrité du système récipient-fermeture au regard de la prévention de la contamination microbienne.

Bien que l'analyse chimique visant à déterminer la teneur de l'agent de conservation soit normalement prévue dans la spécification du produit pharmaceutique, l'efficacité de l'agent de conservation antimicrobien devrait être démontrée durant la mise au point du produit. Il faudrait recourir à un essai sur l'efficacité de l'agent de conservation antimicrobien pour démontrer que la concentration la plus faible spécifiée de l'agent antimicrobien détruit effectivement les

microorganismes. Il faudrait justifier la concentration utilisée sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, de manière à ce qu'on utilise la concentration minimale de l'agent de conservation permettant d'assurer le niveau d'efficacité requis tout au long de la durée de conservation visée du produit. S'il y a lieu, on devrait réaliser durant la mise au point du produit un test de provocation dans des conditions d'essai qui, dans la mesure du possible, simulent l'utilisation du produit par le patient, puis documenter l'essai dans cette section.

2.6 Compatibilité

Il faudrait commenter la compatibilité du produit pharmaceutique avec les diluants de reconstitution (p. ex. : précipitation, stabilité) pour fournir l'information pertinente à l'appui de l'étiquetage. Cette information devrait comprendre la durée de conservation recommandée, à la température d'entreposage recommandée et aux concentrations extrêmes probables. De la même manière, il faudrait peut-être fournir des commentaires concernant le mélange ou la dilution de produits avant leur administration (p. ex. : produit ajouté aux récipients contenant des produits pour perfusion de grand volume).

3. GLOSSAIRE

Cycle de vie :

Toutes les phases de la vie d'un produit, à partir de sa mise au point initiale et de sa commercialisation jusqu'à son abandon.

Espace de conception :

Combinaison et interaction multidimensionnelles de variables d'entrée (p. ex. : caractéristiques du matériel) et de paramètres de procédé qui garantissent l'assurance de la qualité. Aucune intervention effectuée dans les limites de l'espace de conception n'est considérée comme un changement. En revanche, le fait de travailler à l'extérieur des limites de cet espace est considéré comme un changement et devrait normalement déclencher un processus de changement réglementaire après l'approbation. L'espace de conception est proposé par le demandeur et il est soumis à l'évaluation et à l'approbation des organismes de réglementation.

Plan expérimental officiel :

Méthode structurée et organisée servant à déterminer le lien entre les facteurs influant sur un procédé et les résultats de ce procédé. Également appelé « plan d'expérience ».

Qualité :

Caractère adéquat d'une substance médicamenteuse ou d'un produit pharmaceutique pour l'usage prévu. Ce terme englobe les caractéristiques telles que l'identité, la concentration et la pureté (selon la norme Q6A de l'ICH *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques*).

Robustesse du procédé :

Capacité du procédé de tolérer des différences dans les matières, de même que des changements dans le processus et l'équipement, sans altération de la qualité.

Technologie d'analyse de procédé (TAP) :

Système servant à concevoir, à analyser et à contrôler la fabrication au moyen de mesures opportunes (par ex. pendant la fabrication) des caractéristiques essentielles de la qualité et de la performance des matières premières et des produits en cours de fabrication ainsi que des procédés, afin d'assurer la qualité du produit final.

Vérification continue des procédés :

Autre approche relative à la validation des procédés dans le cadre de laquelle le rendement du procédé de fabrication est continuellement surveillé et évalué.

PARTIE II

1. INTRODUCTION

La présente directive est ajoutée en annexe à la directive Q8 de l'ICH, intitulée *Développement pharmaceutique* et précise les concepts clés soulignés dans la directive principale. De plus, cette annexe décrit les principes de la qualité par la conception¹ (QbD). Elle ne vise pas à établir de nouvelles normes ni à mettre en place de nouvelles exigences réglementaires; toutefois, elle montre comment le demandeur peut utiliser les concepts et les outils (p. ex : espace de conception¹) mentionnés dans le document principal Q8 pour toutes les formes posologiques. Lorsqu'une entreprise choisit d'appliquer les principes de la qualité par la conception et de la gestion des risques liés à la qualité (directive Q9 de l'ICH sur la gestion des risques liés à la qualité) en lien avec un système de qualité pharmaceutique, elle a l'occasion d'améliorer des approches de réglementation fondées sur les sciences et les risques (voir la directive Q10 de l'ICH sur le système de qualité pharmaceutique).

Approches pour le développement pharmaceutique

Dans tous les cas, le produit doit être conçu de façon à répondre aux besoins des patients et offrir la performance voulue. Les stratégies de mise au point de produits varient d'une entreprise à une autre et d'un produit à un autre. L'approche à l'égard de la mise au point et sa portée peuvent varier et devraient être brièvement décrites dans la présentation. Un demandeur peut choisir une approche empirique ou une approche plus systématique ou encore une combinaison des deux pour la mise au point d'un produit. L'appendice 1 présente une illustration des différences possibles entre ces approches. Une approche plus systématique pour le développement (que l'on définit également par l'expression « qualité par la conception ») peut comprendre, entre autres, l'intégration de connaissances antérieures, les résultats d'études fondées sur la conception d'expériences, le recours à la gestion des risques liés à la qualité ainsi que l'utilisation de pratiques de gestion des connaissances (voir la directive Q10 de l'ICH) tout au long du cycle de vie¹ du produit. Une telle approche systématique peut améliorer l'atteinte de la qualité souhaitée du produit et aider les organismes de réglementation à mieux comprendre la stratégie d'une entreprise. Les connaissances acquises tout au long du cycle de vie du produit permettent de mieux comprendre le produit et les procédés.

Une meilleure compréhension du produit et de son procédé de fabrication peut servir de fondement à l'établissement d'approches réglementaires plus souples. Le degré de souplesse de la réglementation est basé sur le niveau des données scientifiques pertinentes fournies dans la demande d'homologation. C'est sur les connaissances acquises et soumises aux autorités et non sur le volume de données recueillies que reposent les présentations basées sur la science et sur les risques et leur évaluation réglementaire. Il convient néanmoins de présenter avec chaque

¹ Voir le Glossaire.

demande des données pertinentes montrant que ces connaissances sont fondées sur des principes scientifiques rigoureux.

Le développement pharmaceutique doit au moins comprendre les éléments suivants :

- Définir le profil cible de qualité du produit¹ (QTPP) relativement à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité, en tenant compte notamment de la voie d'administration, de la forme posologique, de la biodisponibilité, de la concentration et de la stabilité;
- Déterminer les aspects de qualité essentiels¹ (CQA) du médicament afin que les caractéristiques du produit pharmaceutique qui ont une incidence sur la qualité puissent être étudiées et contrôlées;
- Déterminer les aspects qualité essentiels de la substance médicamenteuse, des excipients, etc. et sélectionner le type et la quantité de l'excipient afin d'obtenir un produit pharmaceutique de la qualité souhaitée;
- Sélectionner un procédé de fabrication approprié;
- Définir et mettre en œuvre une stratégie de contrôle¹.

Une approche améliorée de la qualité par la conception à l'égard du développement pharmaceutique comprendrait aussi les éléments suivants :

- Une évaluation, une compréhension et un perfectionnement plus systématiques des procédés de formulation et de fabrication, notamment afin de :
 - déterminer, par exemple par l'intermédiaire de connaissances préalables, d'expériences et de l'évaluation des risques, les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé qui peuvent avoir une incidence sur les aspects de qualité essentiels du produit;
 - déterminer les relations fonctionnelles qui lient les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects de qualité essentiels du produit;
- Une utilisation de la compréhension améliorée du procédé et du produit, en association avec la gestion des risques liés à la qualité, pour établir une stratégie de contrôle appropriée qui peut, par exemple, comprendre la proposition d'espaces de conception ou des essais de mise en circulation en temps réel¹.

Cette approche plus systématique pourrait favoriser une amélioration et une innovation continues tout au long du cycle de vie du produit (se reporter à la directive Q10 de l'ICH).

¹ Voir le Glossaire.

2. ÉLÉMENTS DU DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Cette section traite en détail des approches possibles pour l'obtention d'une compréhension accrue plus systématique du produit et du procédé dans le cadre de la mise au point. Les exemples sont uniquement donnés à titre informatif et n'ont pas pour objectif de créer de nouvelles exigences réglementaires.

2.1 Profil cible de qualité du produit

Le profil cible de qualité du produit constitue la base de la conception de la mise au point du produit. Les facteurs à considérer pour le profil cible de qualité du produit sont notamment :

- l'utilisation prévue en milieu clinique, la voie d'administration, la forme posologique et les modes d'administration du médicament;
- la concentration;
- le contenant et dispositif de fermeture;
- la libération de la fraction thérapeutique et les attributs qui ont une incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques (p. ex. : dissolution, propriétés aérodynamiques) correspondant à la forme posologique du produit pharmaceutique mis au point;
- les critères de qualité du produit pharmacologique (p. ex. : stérilité, pureté, stabilité et libération du médicament) appropriés pour le produit destiné à la commercialisation.

2.2 Aspects de qualité essentiels

Un aspect de qualité essentiel est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être comprise dans une limite, une fourchette ou une distribution appropriée afin de garantir la qualité désirée du produit. Les aspects de qualité essentiels sont généralement associés à la substance pharmaceutique, aux excipients, aux produits intermédiaires (matières en cours de fabrication) et au produit pharmaceutique.

Pour les formes pharmaceutiques orales solides, les aspects de qualité essentiels sont typiquement ceux qui influent sur la pureté du produit, la concentration, la libération du médicament et la stabilité. Dans le cas des autres modes d'administration, les aspects qualitatifs essentiels peuvent également comprendre des aspects supplémentaires propres au produit, tels que les propriétés aérodynamiques des produits inhalés, la stérilité des produits à administration parentérale ainsi que les propriétés d'adhérence des timbres transdermiques. Les aspects de qualité essentiels des substances pharmaceutiques, des matières premières et des produits intermédiaires peuvent aussi comprendre les propriétés (p. ex. : distribution de la taille des particules, densité apparente) qui ont une incidence sur les aspects de qualité essentiels du produit pharmaceutique.

Les aspects de qualité essentiels potentiels liés au produit pharmaceutique provenant du profil du produit cible de qualité ou de connaissances antérieures sont utilisés pour orienter la mise au point du produit et du procédé. La liste des aspects de qualité essentiels potentiels peut être modifiée à mesure que les procédés de formulation et de fabrication sont sélectionnés et que les connaissances sur le produit et la compréhension du procédé s'améliorent. On peut se servir des pratiques de gestion des risques liés à la qualité pour établir l'ordre de priorité des aspects de qualité essentiels potentiels de la liste pour une évaluation subséquente. Les aspects de qualité essentiels pertinents peuvent être établis au moyen d'un processus itératif de gestion des risques liés à la qualité et d'une expérience qui évalue l'incidence que leur variation peut avoir sur la qualité du produit pharmaceutique.

2.3 Évaluation des risques : Lier les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects de qualité essentiels du produit pharmaceutique

L'évaluation des risques est un processus scientifique important, utilisé dans le cadre de la gestion des risques liés à la qualité (voir la directive Q9 de l'ICH), qui contribue à déterminer les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé qui peuvent avoir une incidence sur les aspects qualitatifs essentiels du produit. En général, l'évaluation des risques est effectuée au début du processus de développement pharmaceutique et est répétée à mesure que des données supplémentaires sont recueillies et que des connaissances sont acquises.

On peut se servir d'outils d'évaluation des risques pour définir et établir l'ordre des paramètres (p. ex. : procédé, matériel, matières entrantes) pouvant influencer sur la qualité du produit, d'après des données expérimentales initiales et des connaissances antérieures. Consulter l'appendice 2 pour un exemple. La liste initiale des paramètres potentiels peut être assez longue, mais elle peut être modifiée et classée par ordre de priorité à la suite d'études plus poussées (p. ex. : combinaison de la conception d'expériences, modèles mécanistes). Il est possible de préciser davantage cette liste grâce à des expériences visant à déterminer l'importance des variables individuelles et des interactions potentielles. Une fois les paramètres importants définis, on peut les étudier de manière plus approfondie (p. ex. combinaison de la conception d'expériences, modèles mathématiques, études menant à une compréhension mécaniste) afin de mieux comprendre les procédés.

2.4 Espace de conception

La relation entre les éléments d'entrée du processus (caractéristiques matérielles et paramètres de procédé) et les aspects de qualité essentiels peut être décrite dans l'espace de conception (voir les exemples dans l'appendice 2).

2.4.1 Sélection des variables

L'évaluation des risques et les expériences sur la mise au point de procédés décrites à la section 2.3 peuvent permettre de comprendre les effets des paramètres de procédé et des caractéristiques matérielles sur les aspects de qualité essentiels du produit et les liens qui les unissent et peuvent également aider à définir les variables et leur plage de valeurs qui permettent d'obtenir une qualité constante. On peut donc sélectionner ces paramètres de procédé et ces caractéristiques matérielles afin de les inclure dans l'espace de conception.

Dans la demande, il faut fournir une description des paramètres de procédé et des caractéristiques matérielles envisagés pour l'espace de conception, de ceux qui ont été intégrés et de leur incidence sur la qualité du produit. L'inclusion dans l'espace de conception doit être justifiée. Dans certains cas, il est utile de justifier également l'exclusion de certains paramètres. Les connaissances acquises dans le cadre des études doivent être décrites dans la présentation. Il convient de souligner les paramètres de procédé et les caractéristiques matérielles que l'on n'a pas fait varier au cours du développement.

2.4.2 Description d'un espace de conception dans une présentation

Un espace de conception peut être décrit en fonction de la portée des caractéristiques matérielles et des paramètres de procédé ou à l'aide de relations mathématiques plus complexes. Il est possible de décrire un espace de conception en tant que fonction temporelle (p. ex. : cycle de la température et de la pression d'un cycle de lyophilisation) ou en tant que combinaison de variables, telles que les éléments d'un modèle à plusieurs variables. Des facteurs d'échelle peuvent également être présentés s'il est prévu que l'espace de conception englobera plusieurs échelles opérationnelles. L'analyse des données historiques peut contribuer à l'établissement d'un espace de conception. Peu importe comment l'espace de conception est établi, on s'attend à ce que le produit issu des activités effectuées dans l'espace de conception réponde aux critères de qualité définis.

L'appendice 2 propose des exemples de différentes approches possibles pour la présentation d'un espace de conception.

2.4.3 Espace de conception de l'opération unitaire

Le demandeur peut choisir d'établir des espaces de conception indépendants pour une opération unitaire ou plus ou d'établir un seul espace de conception qui englobe plusieurs opérations. Bien qu'il soit souvent plus simple d'établir un espace de conception distinct pour chaque opération unitaire, un espace de conception englobant le processus entier peut offrir une plus grande souplesse opérationnelle. À titre d'exemple, dans le cas d'un produit pharmaceutique qui subit une dégradation en solution avant la lyophilisation,

l'espace de conception servant à régler l'étendue de la dégradation (p. ex. : concentration, durée, température) pourrait être présenté pour chaque opération unitaire ou en tant que somme de l'ensemble des opérations unitaires.

2.4.4 Relation entre l'échelle et l'équipement des espaces de conception

Lorsque le demandeur décrit un espace de conception, il doit prendre en compte le type de souplesse opérationnelle voulu. On peut établir un espace de conception à n'importe quelle échelle. Le demandeur doit justifier la pertinence d'un espace de conception établi à petite échelle ou à une échelle pilote, par rapport à l'échelle de production proposée du procédé de fabrication et mentionner les risques potentiels associés à l'opération à plus grande échelle.

Si le demandeur propose d'établir l'espace de conception de façon à ce qu'il puisse s'appliquer à plusieurs échelles opérationnelles, il doit décrire les paramètres pertinents sans égard à l'échelle. Par exemple, s'il a été déterminé qu'un produit présentait une sensibilité au cisaillement dans une opération de mélange, l'espace de conception pourrait comprendre le taux de cisaillement plutôt que le taux d'agitation. Les paramètres sans dimension ou les modèles utilisés pour la mise à l'échelle peuvent être intégrés à la description de l'espace de conception.

2.4.5 Espace de conception ou plages de valeurs admissibles

Une combinaison de plages de valeurs admissibles¹ ne constitue pas un espace de conception. Toutefois, des plages de valeurs admissibles fondées sur des expériences à plusieurs variables peuvent fournir des connaissances utiles à propos du procédé.

2.4.6 Espace de conception et limite d'échec

Il peut être utile de déterminer la limite d'échec, pour les paramètres de procédé ou les caractéristiques matérielles, au-delà de laquelle les attributs de qualité pertinents ne peuvent être respectés. Toutefois, la détermination de la limite d'échec et la démonstration des modes d'échec ne sont pas des éléments essentiels de l'établissement d'un espace de conception.

2.5 Stratégie de contrôle

Une stratégie de contrôle vise à s'assurer qu'un produit devant respecter des exigences de qualité soit produit de façon uniforme. Les éléments de la stratégie de contrôle mentionnés à la section P.2 du dossier doivent décrire et justifier comment les contrôles en cours de fabrication et

¹ Voir le Glossaire.

les contrôles des matières d'entrée (substance pharmaceutique et excipients), les produits intermédiaires (matières en cours de la fabrication), le contenant et son dispositif de fermeture et les produits pharmaceutiques contribuent à la qualité du produit final. Ces contrôles doivent être fondés sur la compréhension du produit, de la formulation et du procédé et doivent comprendre, à tout le moins, le contrôle des paramètres de procédé critique¹ ainsi que des caractéristiques matérielles.

Une approche complète en matière de développement pharmaceutique permettra de comprendre le produit et le procédé et de relever les sources de variabilité. Les sources de variabilité pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit devraient être relevées et bien comprises, puis faire l'objet d'un contrôle. Le fait de comprendre les sources de variabilité ainsi que leurs effets sur la fabrication et les procédés en aval, les matières en cours de fabrication et la qualité du produit pharmaceutique peut permettre de déplacer les contrôles vers l'amont et de réduire le recours aux essais sur le produit final. La compréhension du produit et du procédé, combinée à la gestion des risques liés à la qualité (voir la directive Q9 de l'ICH), étayera le contrôle du processus de façon à compenser la variabilité (p. ex. des matières premières) de manière adaptable afin de produire un produit de qualité constante.

Cette compréhension du procédé peut donner lieu à un nouveau paradigme de fabrication dans lequel la variabilité des matières d'entrée pourrait s'avérer moins contraignante. Aussi, il est possible de concevoir une étape d'adaptation du procédé (une étape où le procédé s'adapte aux matières d'entrée) associée à un contrôle approprié du procédé afin d'assurer une qualité du produit constante.

Une meilleure compréhension de la performance du produit peut justifier l'utilisation de nouvelles approches pour déterminer si la matière respecte ses attributs de qualité. L'utilisation de telles nouvelles approches pourrait appuyer les essais de mise en circulation en temps réel. Par exemple, la désagrégation pourrait être une solution de rechange à la dissolution pour les formes solides à désagrégation rapide dans le cas des substances pharmaceutiques très solubles. L'uniformité de la dose unitaire effectuée en cours de fabrication (p. ex. : utilisation de la variation de poids jumelée à une analyse dans le proche infrarouge) peut permettre la réalisation d'essais de mise en circulation en temps réel et rehausser le niveau d'assurance de la qualité comparativement aux essais habituels sur le produit final fondés sur les normes d'uniformité du contenu officinal. Les essais de mise en circulation en temps réel peuvent remplacer les essais sur le produit final, mais ne remplacent pas les étapes d'examen et de contrôle de la qualité exigées dans les bonnes pratiques de fabrication avant la mise en circulation du lot.

Une stratégie de contrôle peut comprendre, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

- Contrôle des caractéristiques matérielles d'entrée (p. ex. : substance pharmaceutique, excipients, matériel d'emballage primaire) reposant sur la compréhension de leur incidence sur la capacité de fabrication ou la qualité du produit;

- Spécifications du produit;
- Contrôles visant les opérations unitaires qui ont une incidence sur le traitement en aval ou la qualité du produit (p. ex. : effet du séchage sur la dégradation, distribution de la taille des particules des granules en milieu de dissolution);
- Essais de mise en circulation en temps réel ou en cours de fabrication en remplacement des essais sur le produit final (p. ex. : mesure et contrôle des aspects de qualités essentiels pendant la fabrication);
- Programme de surveillance (p. ex. : analyse complète du produit à intervalles réguliers) pour la vérification des modèles de prévision à plusieurs variables.

Une stratégie de contrôle peut comporter divers éléments. Par exemple, un élément de la stratégie de contrôle pourrait comprendre des essais sur le produit final et un autre pourrait comprendre des essais de mise en circulation en temps réel. L'utilisation de ces différentes approches doit être justifiée dans la présentation.

L'adoption des principes énoncés dans cette directive peut appuyer la justification des différentes approches pour l'établissement des spécifications et des critères d'acceptation, tel qu'il est décrit dans les lignes directrices Q6A et Q6B.

2.6 Gestion du cycle de vie du produit et amélioration continue

Tout au long du cycle de vie du produit, les entreprises ont l'occasion d'évaluer les possibilités d'approches innovantes afin d'améliorer sa qualité (voir la directive Q10 de l'ICH).

Elles peuvent surveiller le rendement du processus afin de s'assurer qu'il fonctionne comme prévu en ce qui a trait à la production de produits avec les caractéristiques de qualité attendues selon l'espace de conception. Cette surveillance peut comprendre des analyses de tendance du procédé de fabrication, à mesure que l'on acquiert de l'expérience dans le cadre de la fabrication habituelle. Dans le cas de certains espaces de conception fondés sur des modèles mathématiques, une mise à jour périodique pourrait s'avérer utile afin de garantir le rendement du modèle. La mise à jour du modèle est un exemple d'activité qui peut être géré dans le système d'assurance de la qualité interne de l'entreprise, pourvu que l'espace de conception ne soit pas modifié.

L'augmentation, la réduction ou la redéfinition de l'espace de conception pourrait être souhaitable à la lumière des connaissances supplémentaires acquises sur le procédé. La modification de l'espace de conception doit être conforme aux exigences régionales.

3. PRÉSENTATION DU DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE ET DE RENSEIGNEMENTS CONNEXES SUIVANT LE MODE DE PRÉSENTATION DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (CTD)

Les renseignements sur le développement pharmaceutique doivent habituellement être présentés à la section P.2 du document technique commun. D'autres renseignements tirés d'études sur le développement pharmaceutique pourraient être pris en compte de différentes façons dans le format du document technique commun et certaines suggestions précises sont fournies ci-dessous. Toutefois, le demandeur doit clairement indiquer où se trouvent les divers renseignements. Outre ce qui est présenté dans la demande, certains aspects (p. ex. : gestion du cycle de vie du produit, amélioration continue) de la présente directive sont abordés conformément au système de qualité pharmaceutique du demandeur (voir la directive Q10 de l'ICH).

3.1 Gestion des risques liés à la qualité et élaboration du produit et du procédé

La gestion des risques liés à la qualité peut être utilisée à différentes étapes durant l'élaboration du produit et du procédé et la mise en œuvre de la fabrication. Les évaluations utilisées pour orienter et justifier les décisions en matière de développement peuvent être fournies dans les parties pertinentes de la section P.2. Par exemple, les analyses du risque et les relations fonctionnelles liant les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects qualitatifs essentiels du produit peuvent être décrites dans les sections P.2.1, P.2.2 et P.2.3. Les analyses du risque liant la conception des procédés de fabrication à la qualité du produit peuvent être décrites à la section P.2.3.

3.2 Espace de conception

En tant qu'éléments du procédé de fabrication proposé, les espaces de conception peuvent être décrits dans la section de la demande qui comprend la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé (P.3.3). S'il y a lieu, des renseignements supplémentaires peuvent être fournis dans la section de la demande qui traite des contrôles d'étapes essentielles et intermédiaires (P.3.4). Les sections sur le développement du produit et l'élaboration du procédé de fabrication de la demande (P.2.1, P.2.2 et P.2.3) doivent être utilisées pour résumer et décrire les études sur le développement du produit et l'élaboration du procédé qui servent de fondement aux espaces de conception. La relation des espaces de conception avec la stratégie globale de contrôle peut être abordée dans la section de la demande qui comprend la justification de la spécification du produit pharmaceutique (P.5.6).

3.3 Stratégie de contrôle

La section de la demande qui comprend la justification de la spécification du produit pharmaceutique (P.5.6) est appropriée pour résumer la stratégie globale de contrôle du produit

pharmaceutique. Cependant, des renseignements détaillés concernant les contrôles des matières entrantes et les contrôles des procédés doivent aussi être fournis dans les sections appropriées suivant le mode de présentation du document technique commun (p. ex. : section sur la substance pharmaceutique [S], le contrôle des excipients [P.4], la description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé [P.3.3], les contrôles des étapes essentielles et intermédiaires [P.3.4]).

3.4 Renseignements sur la substance pharmaceutique

Si les aspects qualitatifs essentiels de la substance pharmaceutique peuvent avoir une incidence sur les aspects de qualité essentiels ou le procédé de fabrication du produit pharmaceutique, il peut être approprié d'aborder les aspects de qualité essentiels de la substance pharmaceutique dans la section portant sur le développement pharmaceutique de la demande (p. ex. : P.2.1).

4. GLOSSAIRE

Aspect de qualité essentiel :

Propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être comprise dans une limite, une fourchette ou une distribution appropriée afin de garantir la qualité désirée du produit.

Cycle de vie :

Toutes les phases de la vie d'un produit, à partir de sa mise au point initiale et de sa commercialisation jusqu'à son abandon (directive Q8 de l'ICH).

Espace de conception :

Combinaison et interaction multidimensionnelles de variables d'entrée (p. ex : caractéristiques du matériel) et de paramètres de procédé qui garantissent l'assurance de la qualité. Aucune intervention effectuée dans les limites de l'espace de conception n'est considérée comme un changement. En revanche, le fait de travailler à l'extérieur des limites de cet espace est considéré comme un changement, et devrait normalement déclencher un processus de changement réglementaire après l'approbation. L'espace de conception est proposé par le demandeur et il est soumis à l'évaluation et à l'approbation des organismes de réglementation (directive Q8 de l'ICH).

Essais de mise en circulation en temps réel :

Capacité d'évaluer et de garantir la qualité d'un produit en cours de fabrication ou définitif, fondée sur des données relatives aux procédés et comprenant une combinaison valide de caractéristiques matérielles et de contrôles des procédés mesurés.

Paramètres de procédé critique :

Paramètre de procédé dont la variabilité a une incidence sur un aspect qualitatif essentiel et, par conséquent, doit faire l'objet d'une surveillance ou d'un contrôle pour assurer la qualité visée du produit.

Plage de valeurs admissible :

Plage caractérisée d'un paramètre de procédé dans laquelle l'opération donnera lieu, tout en gardant les autres paramètres constants, à la production d'une matière qui répond aux critères de qualité pertinents.

Profil cible de qualité du produit (QTPP) :

Résumé prospectif des caractéristiques de qualité d'un produit pharmaceutique qui seront idéalement obtenues pour garantir la qualité souhaitée, en tenant compte de l'innocuité et de l'efficacité du produit pharmaceutique.

Qualité :

Caractère adéquat d'une substance médicamenteuse ou d'un produit pharmaceutique pour l'usage prévu. Ce terme inclut les paramètres tels que l'identité, la puissance et la pureté (directive Q6A de l'ICH).

Qualité par la conception (QbD):

Approche systématique du développement, fondée sur la gestion des risques liés à la qualité et sur des données scientifiques robustes, qui est instaurée en fonction d'objectifs prédéfinis et qui est axée sur la compréhension du produit et du procédé ainsi que sur le contrôle des procédés.

Stratégie de contrôle :

Ensemble de contrôles préétabli, basé sur la compréhension actuelle des produits et procédés, qui garantit le rendement des procédés et la qualité des produits. Les contrôles peuvent comprendre des paramètres et des caractéristiques liés aux matières et aux composantes de la substance pharmaceutique et du produit pharmaceutique, aux conditions d'exploitation de l'installation et de l'équipement, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications relatives au produit fini, ainsi qu'aux méthodes connexes et à la fréquence de surveillance et de contrôle (directive Q10 de l'ICH).

APPENDICE 1 APPROCHES DIFFÉRENTES POUR LE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Le tableau qui suit a été élaboré afin d'illustrer certaines différences possibles entre ce que l'on considère comme une approche minimale et comme une approche améliorée de qualité par la conception à l'égard de divers aspects du développement pharmaceutique et de la gestion du cycle de vie. Les comparaisons sont présentées seulement pour aider le demandeur à mieux comprendre un éventail d'approches possibles du développement pharmaceutique et ne sont pas considérées comme exhaustives. Le tableau n'a pas été conçu pour définir exclusivement la seule approche qu'une entreprise pourrait adopter. Selon l'approche améliorée, l'établissement d'un espace de conception ou la conduite d'essais de mise en circulation en temps réel ne sont pas forcément nécessaires. Au sein de l'industrie pharmaceutique, les pratiques actuelles varient et reposent sur l'une ou l'autre des approches présentées dans le tableau.

Aspect	Approches minimales	Approches améliorées de qualité par la conception
Développement pharmaceutique global	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement empirique • Recherche de développement portant souvent sur une variable à la fois 	<ul style="list-style-type: none"> • Compréhension systématique des mécanismes qui lient les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects qualitatifs essentiels du produit pharmaceutique • Expériences à plusieurs variables pour comprendre le produit et le procédé • Établissement d'un espace de conception • Utilisation des outils de technologie d'analyse de procédé
Procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Fixe • Validation reposant principalement sur les premiers lots à grande échelle • Point de mire sur l'optimisation et la reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Réglable dans l'espace de conception • Approche du cycle de vie pour la validation et, idéalement, vérification continue du procédé • Axé sur la stratégie de contrôle et la robustesse • Utilisation de méthodes statistiques pour le contrôle des procédés

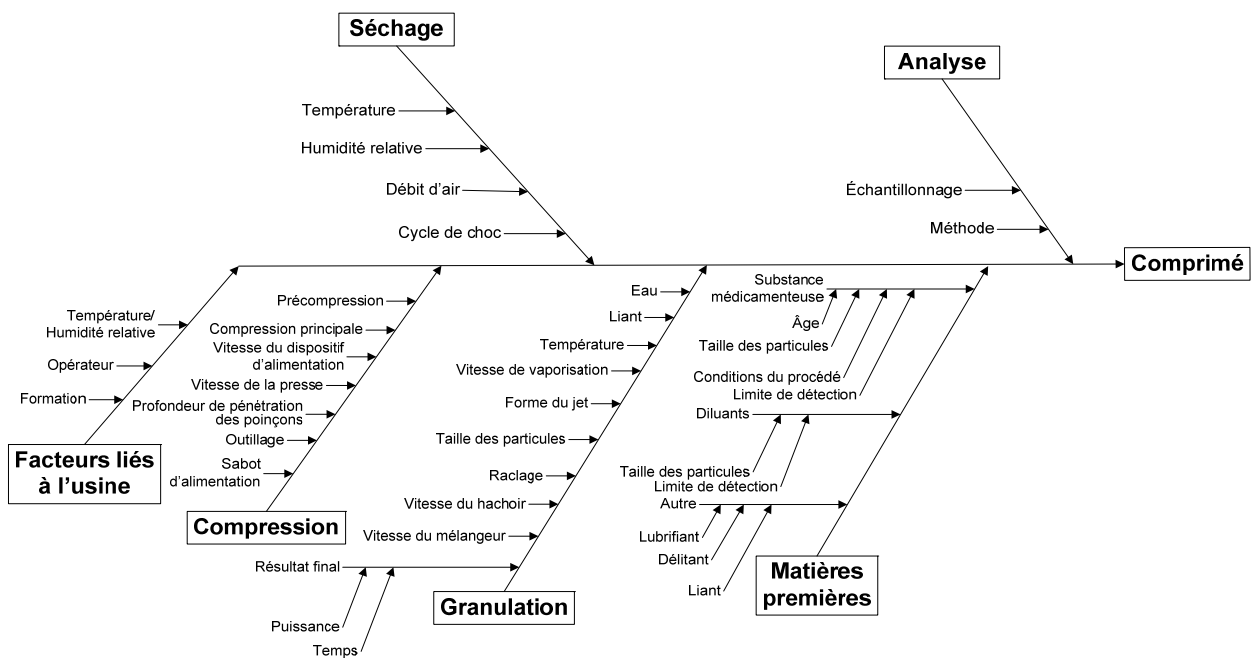
Aspect	Approches minimales	Approches améliorées de qualité par la conception
Contrôle des procédés	<ul style="list-style-type: none"> • Essais en cours de fabrication utilisés principalement pour les décisions d'aller de l'avant ou non • Analyse hors ligne 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des outils de technologie d'analyse de procédé jumelée à la régulation par l'amont et à des contrôles rétroactifs • Suivi des opérations du procédé et établissement de tendances visant à appuyer les activités d'amélioration continue suivant l'approbation
Spécifications du produit	<ul style="list-style-type: none"> • Moyens de contrôle principal • Fondées sur les données sur les lots accessibles au moment de l'homologation 	<ul style="list-style-type: none"> • Élément faisant partie de la stratégie globale de contrôle de la qualité • Fondées sur la performance du produit souhaitée d'après les données à l'appui pertinentes
Stratégie de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de la qualité du produit pharmaceutique effectué principalement au moyen d'essais sur les produits intermédiaires (matières en cours de fabrication) et le produit final 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité du produit pharmaceutique assurée grâce à une stratégie de contrôle fondée sur les risques pour une bonne compréhension du produit et du procédé • Contrôles de la qualité déplacés vers l'amont, avec possibilité de conduite d'essais de mise en circulation en temps réel ou de réduction des essais sur le produit final
Gestion du cycle de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif (c.-à-d. résolution de problèmes et mesures correctives) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure préventive • Amélioration continue facilitée

APPENDICE 2 EXEMPLES À TITRE INDICATIF

A. Utilisation d'un outil d'évaluation des risques

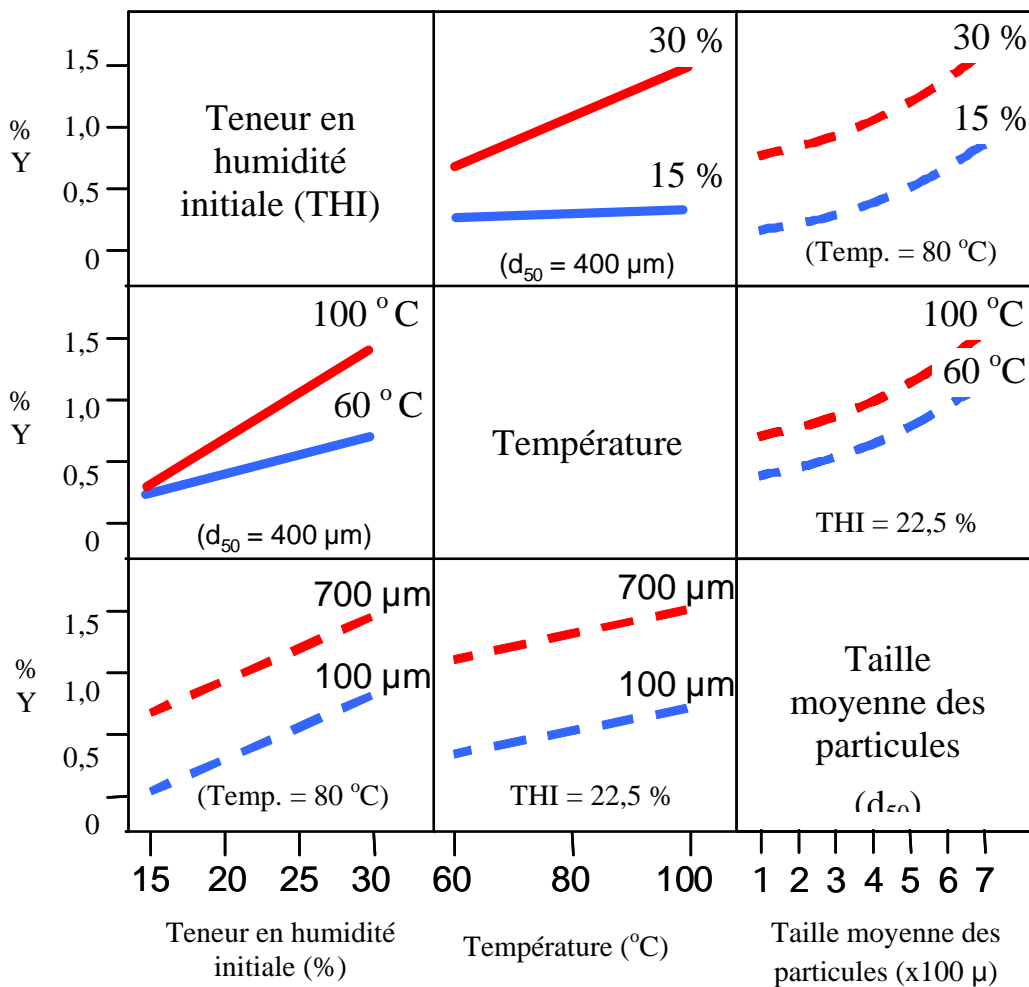
À titre d'exemple, les membres d'une équipe inter-fonctionnelle de spécialistes pourraient travailler ensemble à l'élaboration d'un diagramme d'Ishikawa (cause-effet) qui définit les variables potentielles pouvant avoir une incidence sur l'aspect qualitatif voulu. L'équipe peut alors établir l'ordre de priorité des variables en fonction de la probabilité, de la gravité et la détectabilité à l'aide de l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets ou d'outils semblables reposant sur les connaissances antérieures et les données expérimentales initiales. Il serait alors possible de recourir à la conception des expériences ou à d'autres approches expérimentales pour évaluer l'incidence des variables prioritaires afin de mieux comprendre le procédé et d'élaborer une stratégie de contrôle adéquate.

Diagramme d'Ishikawa



B. Représentation des interactions

La figure ci-dessous illustre la présence ou l'absence d'interactions entre les trois paramètres de procédé à l'égard de la dégradation du produit Y. Elle comprend également une série de représentations graphiques à deux dimensions montrant l'effet des interactions entre les trois paramètres de procédé (teneur en humidité initiale, température, taille moyenne des particules) de l'opération de séchage d'une granule (produit pharmaceutique intermédiaire) sur la dégradation du produit Y. Les pentes relatives des lignes ou des courbes des représentations graphiques indiquent s'il y a ou non interaction. Dans cet exemple, il y a interaction entre la teneur en humidité initiale et la température, mais il n'y en a pas entre la teneur en humidité initiale et la taille moyenne des particules ni entre la température et la taille moyenne des particules.



C. Présentation d'un espace de conception

Exemple 1 : Le taux de dissolution est présenté dans un graphique de surface (figure 1a) et dans un graphique avec contour (figure 1b). Les paramètres 1 et 2 sont des facteurs d'une opération de granulation qui ont une incidence sur le taux de dissolution d'un comprimé (p. ex. : caractéristique de l'excipient, quantité d'eau, taille de la granule).

Figure 1a : Graphique de surface du taux de dissolution en fonction de deux paramètres de l'opération de granulation. Un taux de dissolution supérieur à 80 % est souhaité.

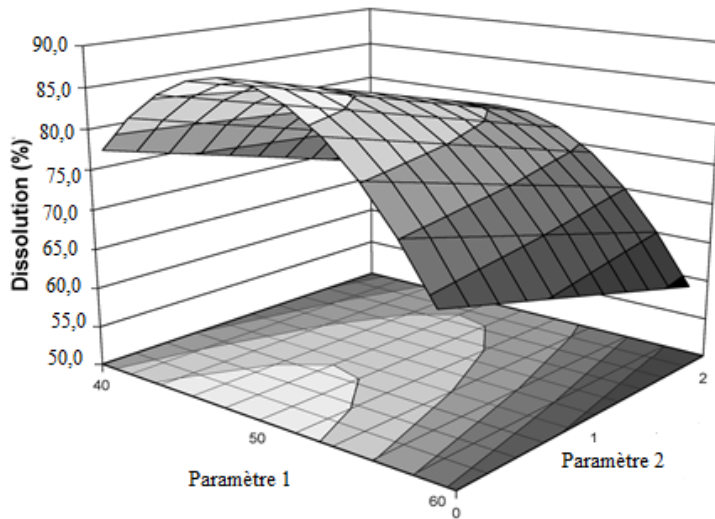


Figure 1b : Graphique avec contour de la dissolution illustrée à l'exemple 1a.

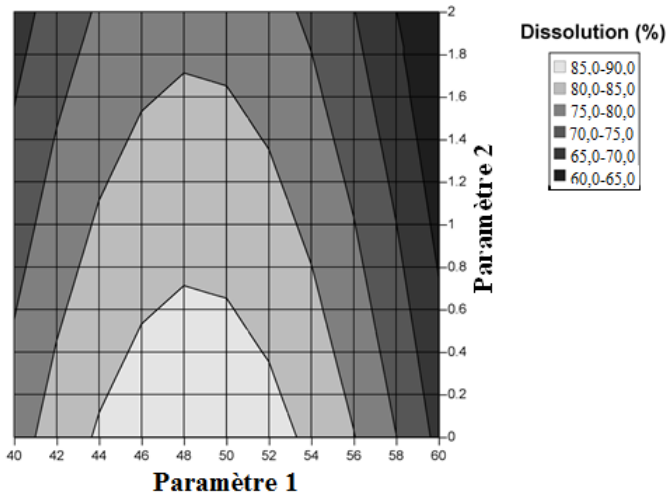


Figure 1c : Espace de conception pour les paramètres de granulation, défini par une combinaison non linéaire de leur plage, donnant lieu à une dissolution satisfaisante (> 80 %).

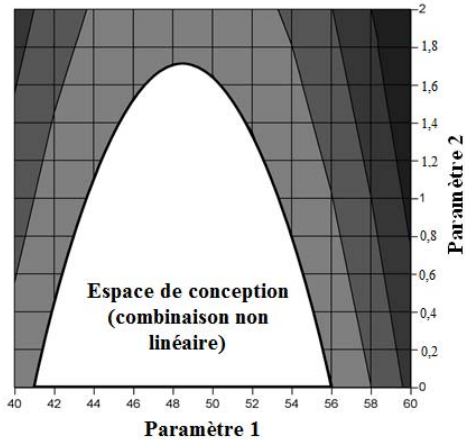
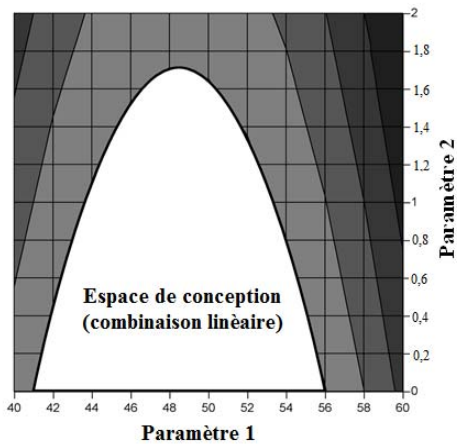


Figure 1d : Espace de conception pour les paramètres de granulation, défini par une combinaison linéaire de leur plage, donnant lieu à une dissolution satisfaisante (> 80 %).



Deux exemples d'espaces de conception potentiels sont donnés. Dans la figure 1c, l'espace de conception est défini en tant que combinaison non linéaire des plages de valeurs des paramètres qui permet d'obtenir l'aspect qualitatif essentiel de la dissolution. Dans cet exemple, l'espace de conception est exprimé par l'équation de la surface de la réponse résolue à la limite de la réponse satisfaisante (c.-à-d. taux de dissolution de 80 %). La plage de valeurs admissible d'un paramètre est fonction de la valeur de l'autre. Par exemple :

- *Si la valeur du paramètre 1 est de 46, la plage de valeurs du paramètre 2 est de 0 à 1,5.*
- *Si la valeur du paramètre 2 est de 0,8, la plage de valeurs du paramètre 1 est de 43 à 54.*

Dans la figure 1c, l'approche adoptée permet d'atteindre le taux de dissolution souhaité à partir de la plage de valeurs maximale de l'opération. Dans la figure 1d, l'espace de conception est défini en tant que plage plus étroite, en fonction d'une combinaison linéaire des paramètres.

- *La plage de valeurs du paramètre 1 est de 44 à 53.*
- *La plage de valeurs du paramètre 2 est de 0 à 1,1.*

Bien que l'approche adoptée dans la figure 1d soit plus contraignante, le demandeur pourrait la préférer en raison de sa simplicité sur le plan opérationnel.

Comme cet exemple ne compte que deux paramètres, il est facile de le représenter graphiquement. Lorsqu'un cas compte plusieurs paramètres, il est possible de présenter l'espace de conception en fonction de deux paramètres, tel qu'il est montré dans les exemples ci-dessus, dont les différentes valeurs (élevées, moyennes et faibles) se situent dans la plage de valeurs du troisième paramètre, du quatrième paramètre, et ainsi de suite. Autre solution possible : l'espace de conception peut être expliqué mathématiquement à l'aide d'équations décrivant les relations entre les paramètres qui donnent un résultat opérationnel satisfaisant.

Exemple 2 : Espace de conception établi à partir de la zone commune des plages de valeurs opérationnelles pour les différents aspects qualitatifs essentiels. Les figures 2a et 2b présentent les relations entre deux aspects qualitatifs essentiels (friabilité du comprimé et dissolution) et deux paramètres de procédé d'une opération de granulation. Les paramètres 1 et 2 sont des facteurs d'une opération de granulation qui ont une incidence sur le taux de dissolution du comprimé (p. ex. : caractéristique de l'excipient, quantité d'eau, taille de la granule). La figure 2c montre le chevauchement de ces zones et les plages de valeurs maximales de l'espace de conception proposé. Le demandeur peut opter pour l'utilisation de la totalité de la zone comme espace de conception ou d'un sous-ensemble de cet espace.

Figure 2a : Graphique avec contour de la dissolution en fonction des paramètres 1 et 2.

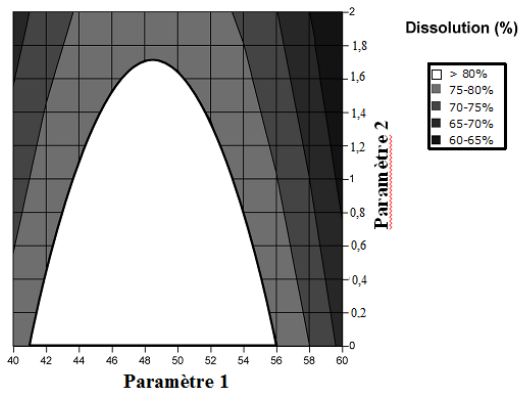


Figure 2b : Graphique avec contour de la friabilité en fonction des paramètres 1 et 2.

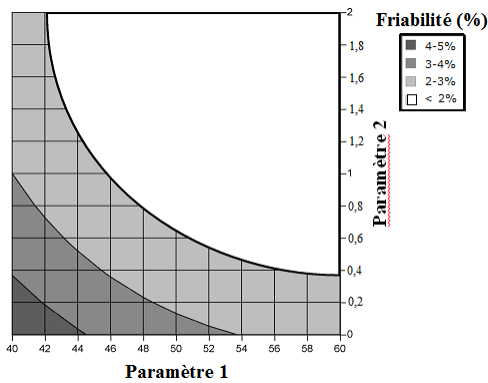
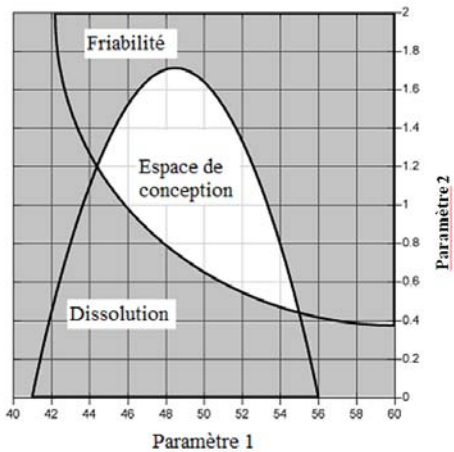


Figure 2c : Espace de conception proposé, formé de la zone de chevauchement des plages de valeurs de la friabilité et de la dissolution.



Exemple 3 : L'espace de conception pour l'opération de séchage est fonction de la variation de température et/ou de la pression au fil du temps. Le résultat de la teneur en humidité est de 1 à

2 %. L'établissement des opérations au-delà de la limite supérieure de l'espace de conception peut causer une formation d'impuretés excessive; l'établissement des opérations sous la limite inférieure de l'espace de conception peut entraîner une attrition excessive des particules.

