



AVIS

Notre référence: 03-118463-690

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: *Présence d'impuretés dans les nouveaux produits - ICH thème Q3B(R)*

La présente ligne directrice est une version révisée du document original de l'ICH portant le même titre. Elle a pour but de fournir des directives sur le caractérisation, qualification et contrôle des impuretés présente dans les nouveaux produits médicamenteux fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses de synthèse chimique. De plus, elle clarifie certaines ambiguïtés présentes dans la version originale et fournit des directives supplémentaires dans d'autres sections. Enfin certaines inconsistances éditoriales ont été revue. La ligne directrice révisée remplace la version précédente.

Cette ligne directrice est complémentaire au document *Q3A(R) de l'ICH - Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses*, qui devrait être consulté pour des principes de base.

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.

¹

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>). Pour accéder à la liste des “copies papier” des lignes directrices disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des directives (publiés sur le site Internet de la DPT/DPBTG/DPSC), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications².

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

Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble Finances (IA : 0202A2)
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9

Internet : bps_enquiries@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 941-3184
Fax : (613) 957-3989



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Présence d'impuretés dans les nouveaux produits
ICH thème Q3B(R)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/09/25
Date mis en vigueur	2004/01/01

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 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 les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Impurities in New Drug Products

N° de catalogue H42-2/94-2003F

ISBN 0-662-89487-1

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

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.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectif du document d'orientation	<u>1</u>
1.2	Contexte	<u>1</u>
1.3	Portée du document d'orientation	<u>1</u>
2.	CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES PRODUITS DE DÉGRADATION	<u>2</u>
3.	MÉTHODES D'ANALYSE	<u>2</u>
4.	DÉCLARATION DU CONTENU DE PRODUITS DE DÉGRADATION DES LOTS ...	<u>3</u>
5.	ÉNUMÉRATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION DANS LES SPÉCIFICATIONS	<u>5</u>
6.	QUALIFICATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION	<u>6</u>
7.	GLOSSAIRE	<u>8</u>
	Annexe 1 : Seuils applicables aux produits de dégradation d'un nouveau produit	<u>10</u>
	Annexe 2 : Illustration des résultats de la déclaration des produits de dégradation en vue de leur caractérisation et de leur qualification dans une demande	<u>12</u>
	Annexe 3 : Organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation	<u>13</u>

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif du document d'orientation

Le présent document fournit des recommandations à l'égard des demandes d'homologation, sur le contenu et la qualification d'impuretés dans les nouveaux produits fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses synthétiques jamais auparavant homologuées dans une région ou un État membre.

1.2 Contexte

Le présent document d'orientation complète le document d'orientation Q3A(R) de l'ICH, *Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses*, qui présente les principes de base. Il convient de consulter le document d'orientation Q3C de l'ICH, *Solvants résiduels*, s'il y a lieu.

1.3 Portée du document d'orientation

Le présent document d'orientation se limite aux impuretés dans les nouveaux produits classés comme des produits de dégradation de la substance médicamenteuse ou résultant de la réaction de la substance médicamenteuse avec un excipient et/ou un système récipient-fermeture (ces impuretés sont appelées collectivement *produits de dégradation* dans le présent document d'orientation). En général, il ne faut surveiller et spécifier les impuretés présentes dans une nouvelle substance médicamenteuse que si elles constituent des produits de dégradation (se reporter au document d'orientation Q6A de l'ICH pour les détails).

Les impuretés provenant d'excipients présents dans le nouveau produit ou extraites ou lixiviées du système récipient-fermeture ne sont pas visées par le présent document d'orientation. La présente ligne directrice ne vise pas non plus les produits utilisés durant les essais cliniques. Elle ne s'applique pas aux produits biologiques ou aux produits de la biotechnologie, aux peptides, aux oligonucléotides, aux produits radiopharmaceutiques, aux produits obtenus par fermentation et aux produits synthétiques dérivés obtenus par de tels procédés, aux produits contenant des plantes médicinales et aux produits bruts d'origine animale ou végétale. Sont également exclus du champ d'application du présent document : 1) les contaminants extérieurs qui ne devraient pas se retrouver dans des médicaments et qui doivent plutôt être visés par des directives en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF); 2) les polymorphes; 3) les impuretés énantiomériques.

2. CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES PRODUITS DE DÉGRADATION

Le demandeur doit présenter un sommaire des produits de dégradation observés durant la fabrication et/ou les études de stabilité du produit fini. Ce sommaire doit s'appuyer sur une appréciation scientifique solide des voies possibles de dégradation dans le produit fini et des produits de dégradation provenant de l'interaction avec des excipients et/ou le système récipient-fermeture. De plus, le demandeur doit donner un aperçu de toutes les études de laboratoire menées pour détecter les produits de dégradation dans le produit fini. Cet aperçu doit comprendre les résultats de tests réalisés sur des lots de développement et sur des lots fabriqués au moyen du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé. Il faut préciser les critères de l'exclusion d'impuretés qui ne sont pas des produits de dégradation (p. ex., les impuretés provenant de la substance médicamenteuse et d'excipients). Il faut comparer le profil des impuretés des lots de produits finis fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale et celui des lots de produits de développement et justifier toute différence observée.

Tout produit de dégradation observé dans les études de stabilité effectuées aux conditions d'entreposage recommandées doit être caractérisé lorsque les seuils de caractérisation sont supérieurs à ceux présentés dans l'annexe 1. Lorsqu'il n'est pas possible de caractériser un produit de dégradation, il faut joindre à la présentation un résumé des essais de laboratoire infructueux.

Il n'est généralement pas nécessaire de caractériser les produits de dégradation présents à des concentrations inférieures ou égales (\leq) aux seuils de caractérisation. Toutefois, il faut élaborer des méthodes d'analyse pour ceux qui sont soupçonnés d'être exceptionnellement actifs ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants à des concentrations inférieures ou égales (\leq) aux seuils de caractérisation. Dans certains cas exceptionnels, des facteurs techniques (p. ex., la capacité de fabrication, le faible ratio substance médicamenteuse-excipient ou l'utilisation d'excipients qui sont des produits d'origine animale ou végétale bruts) peuvent justifier en partie l'utilisation de seuils différents en fonction de l'expérience de fabrication au moyen du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé.

3. MÉTHODES D'ANALYSE

Les présentations doivent inclure des données prouvant que les méthodes d'analyse ont été validées et conviennent à la détection et au dosage quantitatif des produits de dégradation (se reporter aux documents d'orientation Q2A et Q2B de l'ICH sur la validation des méthodes d'analyse). Les méthodes d'analyse doivent, plus précisément, être validées par des données prouvant la spécificité des produits de dégradation spécifiés et non spécifiés. S'il y a lieu, la validation doit inclure des échantillons conservés dans les conditions de stress pertinentes : lumière, chaleur, humidité, hydrolyse acide ou

basique et oxydation. Lorsque les méthodes d'analyse révèlent la présence de pics autres que ceux des produits de dégradation (p. ex., de substance médicamenteuse, d'impuretés provenant de la synthèse de la substance médicamenteuse, d'excipients et d'impuretés provenant d'excipients), ces pics doivent être indiqués aux chromatogrammes, et leur origine doit faire l'objet d'une explication dans les documents de validation.

La limite de dosage quantitatif utilisée pour les méthodes d'analyse ne doit pas excéder (\leq) le seuil de déclaration.

On peut analyser les produits de dégradation à l'aide de différentes techniques, dont celles qui permettent de comparer les résultats d'analyse d'un produit de dégradation à un étalon de référence approprié ou aux résultats obtenus pour la nouvelle substance médicamenteuse elle-même. Les étalons de référence utilisés dans les analyses destinées au contrôle des produits de dégradation doivent être évalués et caractérisés en fonction de leurs utilisations projetées. On peut utiliser la substance médicamenteuse pour estimer la concentration des produits de dégradation. Même dans les cas où les facteurs de réponse ne sont pas semblables, cette méthode est quand même acceptable à condition qu'un facteur de correction soit appliqué ou que les concentrations de produits de dégradation soient surestimées. Les critères d'acceptation et les méthodes d'analyse utilisés pour déterminer la teneur en produits de dégradation connus ou non sont souvent fondés sur des postulats d'analyse (p. ex., une réponse semblable du détecteur) qui doivent être exposés dans les présentations.

Il faut aussi justifier les différences entre les méthodes d'analyse utilisées durant le développement du produit et celles proposées pour le produit commercialisé.

4. DÉCLARATION DU CONTENU DE PRODUITS DE DÉGRADATION DES LOTS

Les présentations doivent faire état des résultats d'analyse pour tous les lots appropriés de nouveaux produits utilisés dans les essais cliniques et les essais d'innocuité et de stabilité ainsi que pour des lots représentatifs du procédé de fabrication à l'échelle commerciale proposé. Il convient de présenter les données quantitatives sous forme numérique plutôt que dans des termes généraux comme « est conforme à » et « n'excède pas le seuil ». Tout produit de dégradation présent en quantité supérieure ($>$) au seuil de déclaration (se reporter à l'annexe 1) et la quantité totale de produits de dégradation observés dans les lots appropriés des nouveaux produits doivent être déclarés, et les méthodes d'analyse utilisées qui ont permis leur détection doivent être indiquées. Les résultats inférieurs à 1 % doivent être présentés avec le même nombre de décimales que celui du seuil de déclaration applicable (p. ex., 0,06 %); les résultats supérieurs à 1 % doivent être présentés avec une décimale (p. ex., 1,3 %). Les résultats doivent être arrondis selon les conventions d'usage (se reporter à l'annexe 2). Il est recommandé de présenter les résultats sous forme de tableau (créé à l'aide d'un chiffrier électronique, par exemple). Les produits de dégradation doivent être désignés par un code ou une

description appropriée comme « temps de rétention ». Les présentations qui proposent un seuil de déclaration plus élevé doivent offrir une justification complète d'une telle proposition. Tous les produits de dégradation qui excèdent (>) le seuil de déclaration doivent être additionnés et présentés sous forme de total.

Il faut fournir les chromatogrammes sur lesquels des pics sont indiqués (ou les données équivalentes si d'autres méthodes d'analyse sont utilisées) effectués sur des lots représentatifs, y compris les chromatogrammes réalisés dans le cadre d'études de validation des méthodes d'analyse et d'études de stabilité accélérée et à long terme. Le demandeur doit s'assurer d'être en mesure de fournir les profils complets de produits de dégradation (p. ex., les chromatogrammes) sur demande.

Les renseignements suivants doivent être fournis pour chaque lot de nouveau produit décrit dans la présentation :

- le numéro, la teneur et la taille du lot;
- la date de fabrication;
- le lieu de fabrication;
- le procédé de fabrication;
- le système récipient-fermeture;
- la teneur individuelle de chacun et la teneur totale des produits de dégradation;
- l'utilisation du lot (p. ex., essais cliniques, études de stabilité);
- la référence aux méthodes d'analyse utilisées;
- le numéro de lot de la substance médicamenteuse utilisée dans le produit fini;
- les conditions d'entreposage en vigueur pour les études de stabilité.

5. ÉNUMÉRATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION DANS LES SPÉCIFICATIONS

Les spécifications d'un nouveau produit doivent comprendre la liste des produits de dégradation susceptibles d'être générés durant la fabrication du produit fini ainsi que lorsqu'il est entreposé dans les conditions recommandées. Le profil de dégradation doit être établi à partir des études de stabilité, des voies de dégradation, des études de développement du produit et des études de laboratoire. L'inclusion d'un produit de dégradation dans les spécifications d'un nouveau produit doit être déterminée à partir des produits de dégradation retrouvés dans les lots fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale. Les produits de dégradation individuels qui répondent à des critères d'acceptation spécifiques sont appelés « produits de dégradation spécifiés » dans le présent document d'orientation. Les produits de dégradation spécifiés peuvent être ou ne pas être caractérisés. L'inclusion ou l'exclusion des produits de dégradation dans les spécifications doit être justifiée. La justification doit présenter les profils de dégradation observés dans les lots utilisés pour les études d'innocuité, les essais cliniques, le développement et les études de stabilité ainsi que les profils de dégradation des lots fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale. Les présentations doivent inclure les produits de dégradation spécifiés, caractérisés ou non, dont la présence est jugée supérieure ($>$) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1. Les limites du dosage quantitatif et de la détection doivent correspondre aux valeurs limites auxquelles les produits reconnus pour être exceptionnellement actifs ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants doivent être contrôlés. La méthode utilisée et les postulats adoptés pour déterminer la concentration de produits de dégradation non caractérisés doivent être clairement indiqués. Il faut utiliser des indications descriptives appropriées (p. ex., « non caractérisé A », « non caractérisé - rétention relative de 0,9 ») pour présenter les produits de dégradation spécifiés non caractérisés. Il faut inclure un critère d'acceptation générale inférieur ou égal (\leq) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1 pour chaque produit de dégradation non spécifié ainsi qu'un critère d'acceptation pour le total des produits de dégradation.

Le critère d'acceptation de tout produit de dégradation doit être établi en tenant compte de son critère d'acceptation dans la substance médicamenteuse (s'il y a lieu), de sa concentration qualifiée, de l'augmentation de celle-ci au cours des études de stabilité et de la durée et des conditions de conservation proposées pour le nouveau produit. De plus, aucun critère d'acceptation ne doit excéder la concentration qualifiée de chaque produit de dégradation.

Lorsque l'innocuité n'entre pas en jeu, le critère d'acceptation d'un produit de dégradation doit être déterminé au moyen des données sur les lots de nouveaux produits fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale, avec une latitude suffisante pour tenir compte d'une variation normale des conditions de fabrication et d'analyse et des caractéristiques de stabilité du nouveau produit. Bien qu'une certaine variation soit prévisible dans la fabrication, une variation importante des concentrations de produits de dégradation d'un lot à l'autre peut indiquer que le procédé de fabrication d'un nouveau

produit n'est pas adéquatement validé et contrôlé (se reporter au document d'orientation Q6A de l'ICH sur les spécifications et à l'organigramme décisionnel n° 2 pour établir le critère d'acceptation d'un produit de dégradation spécifié dans un nouveau produit).

L'utilisation de deux décimales pour les seuils indiqués dans le présent document d'orientation (se reporter à l'annexe 1) n'indique pas nécessairement la précision des critères d'acceptation des produits de dégradation spécifiés ni du total des produits de dégradation.

En résumé, les spécifications de nouveaux produits doivent inclure, s'il y a lieu, les produits de dégradation suivants :

- chaque produit de dégradation spécifié caractérisé;
- chaque produit de dégradation spécifié non caractérisé;
- tout produit de dégradation non spécifié pour lequel on a déterminé un critère d'acceptation inférieur ou égal (\leq) au seuil de caractérisation;
- le total des produits de dégradation.

6. QUALIFICATION DES PRODUITS DE DÉGRADATION

On appelle qualification le processus de collecte et d'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'un produit de dégradation donné ou du profil de dégradation donné au(x) concentration(s) spécifiée(s). Le demandeur doit justifier l'établissement du critère d'acceptation du produit de dégradation en se fondant sur des données d'innocuité. La concentration de tout produit de dégradation présent dans un nouveau produit qui a été correctement mis à l'épreuve au cours d'études sur l'innocuité ou d'essais cliniques est considérée comme qualifiée. Par conséquent, il est utile d'inclure toutes les données disponibles sur la concentration réelle des produits de dégradation dans les lots appropriés utilisés dans les études sur l'innocuité et/ou les essais cliniques. En général, les produits de dégradation qui sont aussi des métabolites importants que l'on retrouve dans des essais sur l'animal et/ou chez les humains ne requièrent aucune autre qualification. Des concentrations de produits de dégradation supérieures à celles administrées dans le cadre d'études sur l'innocuité peuvent être considérées comme qualifiées selon les résultats de la comparaison des doses réellement administrées durant les études sur l'innocuité et les doses visées pour le nouveau produit. La justification de ces concentrations supérieures doit tenir compte des facteurs suivants : 1) la quantité de produit de dégradation administrée dans des études sur l'innocuité ou des essais cliniques antérieurs qui s'est révélée sans danger, 2) l'augmentation de la quantité de produit de dégradation, 3) selon le cas, d'autres facteurs liés à l'innocuité.

Si les seuils de qualification indiqués à l'annexe 1 sont dépassés et si l'on ne dispose pas des données nécessaires à la qualification du critère d'acceptation proposé pour le produit de dégradation, il peut être indiqué de réaliser des études additionnelles afin d'obtenir ces données (se reporter à l'annexe 3).

Des seuils plus élevés ou plus bas pour la qualification de produits de dégradation peuvent être justifiés pour de nouveaux produits finis, selon les données scientifiques et les risques potentiels que présentent les produits, y compris les effets de cette classe de médicaments et l'expérience clinique. Par exemple, la qualification peut être particulièrement importante lorsqu'on possède des renseignements selon lesquels de tels produits de dégradation dans certains nouveaux produits ou classes thérapeutiques ont été associés à des réactions indésirables chez des patients. Dans de tels cas, il peut être bon d'adopter un seuil plus bas. À l'inverse, selon les mêmes critères (p. ex., le type de patients, les effets liés à la classe thérapeutique et les aspects cliniques), un seuil de qualification plus élevé peut être approprié pour certains nouveaux produits lorsque les craintes quant à l'innocuité sont moindres que d'habitude. Les suggestions en ce sens sont étudiées au cas par cas.

L'organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation (annexe 3) fait état des éléments à prendre en considération pour la qualification des produits de dégradation lorsque les seuils sont dépassés. Dans certains cas, il peut être plus simple de ramener la concentration de produit de dégradation (p. ex., en utilisant un système récipient-fermeture plus efficace ou en modifiant les conditions d'entreposage) sous (\leq) le seuil que de produire des données sur l'innocuité. Le cas échéant, on peut aussi présenter des données pertinentes provenant de revues scientifiques pour étayer la qualification d'un produit de dégradation. Si aucune de ces deux possibilités n'existe, on devra procéder à des études supplémentaires sur l'innocuité. Les études adéquates pour la qualification d'un produit de dégradation varient selon un certain nombre de facteurs, dont le type de patients, la dose quotidienne du nouveau produit, la voie d'administration et la durée du traitement. Ces études peuvent être réalisées avec le nouveau produit ou la substance médicamenteuse contenant les produits de dégradation sous examen. Toutefois des études sur des produits de dégradation isolés peuvent parfois être jugées acceptables.

Bien que la présente ligne directrice ne vise pas l'étape des essais cliniques, les seuils qu'elle renferme peuvent s'avérer utiles pour évaluer de nouveaux produits de dégradation observés dans de nouveaux lots du produit fabriqués au moyen du procédé proposé à l'échelle commerciale, plus avant dans le processus de développement. Tout nouveau produit de dégradation observé à ce moment dont la concentration est supérieure ($>$) aux seuils de caractérisation indiqués à l'annexe 1 doit être caractérisé (se reporter à l'organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation à l'annexe 3). De même, on doit envisager la qualification d'un produit de dégradation dont la concentration est supérieure ($>$) aux seuils de qualification indiqués à l'annexe 1.

Les études sur l'innocuité doivent comparer les résultats des épreuves d'innocuité du nouveau produit ou de la substance médicamenteuse contenant une concentration représentative du produit de dégradation à ceux de produits ou de substances déjà qualifiés, bien que des études sur des produits de dégradation isolés puissent parfois être jugées acceptables.

7. GLOSSAIRE

Produit de dégradation : Impureté résultant d'une modification chimique de la substance médicamenteuse qui se produit au cours de la fabrication ou durant l'entreposage d'un nouveau produit par suite de l'action, par exemple, de la lumière, de la température, du pH, de l'humidité ou d'une réaction avec un excipient et/ou le système récipient-fermeture.

Profil de dégradation : Description des produits de dégradation observés dans la substance médicamenteuse ou le produit fini.

Études de développement : Études en vue d'établir l'échelle commerciale et d'optimiser et de valider le procédé de fabrication du produit fini.

Seuil de caractérisation : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être caractérisé.

Produit de dégradation caractérisé : Produit de dégradation dont on connaît les caractéristiques structurales.

Impureté : Tout constituant du produit qui n'est pas la substance médicamenteuse ou un excipient dans le produit fini.

Profil des impuretés : Description des impuretés caractérisées et non caractérisées qui sont présentes dans un produit fini.

Nouvelle substance médicamenteuse : Substance médicamenteuse désignée qui n'a jamais été approuvée dans une région ou un État membre (on l'appelle aussi nouvelle entité moléculaire ou nouvelle entité chimique); cela peut être un complexe, un ester simple ou un sel d'une substance pharmaceutique approuvée antérieurement.

Qualification : Collecte et évaluation de données établissant l'innocuité biologique d'un produit de dégradation ou d'un certain profil de dégradation à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).

Seuil de qualification : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être qualifié.

Seuil de déclaration : Valeur maximale au-dessus de laquelle (>) un produit de dégradation doit être déclaré.

Produit de dégradation spécifié : Produit de dégradation apparaissant dans les spécifications du nouveau produit accompagné d'un critère d'acceptation précis; un produit de dégradation spécifié peut être caractérisé ou non caractérisé.

Produit de dégradation non caractérisé : Produit de dégradation dont on ne connaît pas les caractéristiques structurales et qui est défini uniquement par les propriétés mises en évidence par l'analyse qualitative (p. ex., temps de rétention chromatographique).

Produit de dégradation non spécifié : Produit de dégradation limité par un critère d'acceptation général et qui n'apparaît pas dans les spécifications du nouveau produit accompagné d'un critère d'acceptation précis.

Annexe 1 : Seuils applicables aux produits de dégradation d'un nouveau produit

Seuils de déclaration

<u>Dose quotidienne maximale</u> ¹	<u>Seuil</u> ^{2,3}
≤ 1 g	0,1 %
> 1 g	0,05 %

Seuils de caractérisation

<u>Dose quotidienne maximale</u> ¹	<u>Seuil</u> ^{2,3}
< 1 mg	DQT de 1,0 % ou de 5 µg (valeur la plus faible)
1 mg - 10 mg	DQT de 0,5 % ou de 20 µg (valeur la plus faible)
> 10 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 2 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,10 %

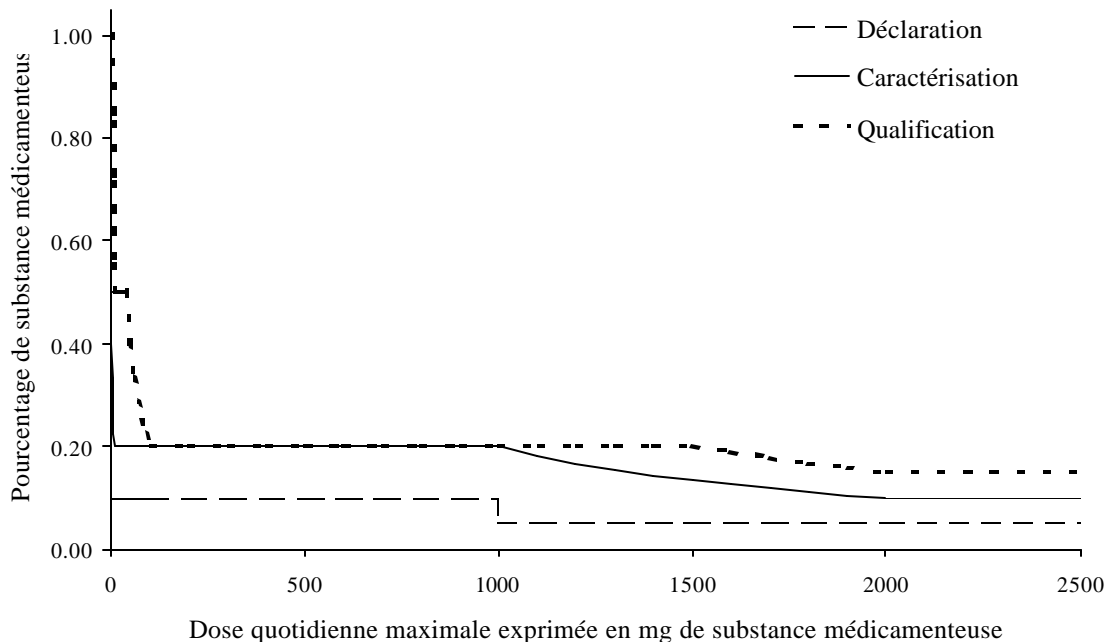
Seuils de qualification

<u>Dose quotidienne maximale</u> ¹	<u>Seuil</u> ^{2,3}
< 10 mg	DQT de 1,0 % ou de 50 µg (valeur la plus faible)
10 mg - 100 mg	DQT de 0,5 % ou de 200 µg (valeur la plus faible)
> 100 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 3 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,15 %

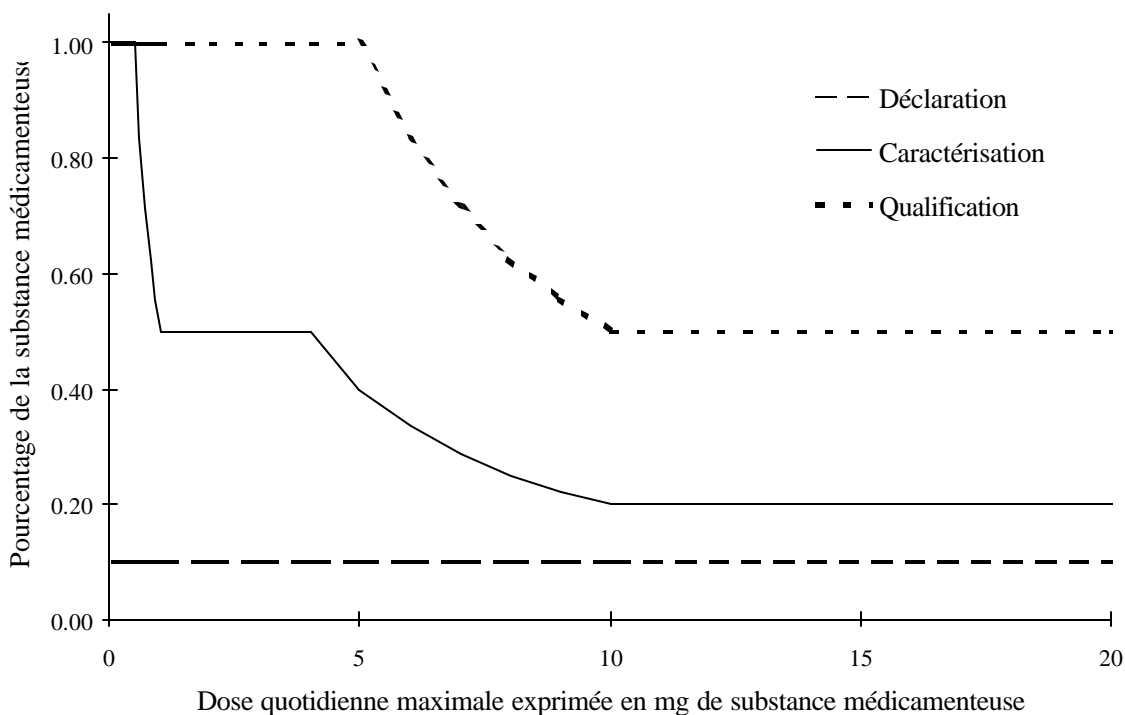
Notes de l'annexe 1

- 1 Quantité de la substance médicamenteuse administrée par jour.
- 2 Les seuils des produits de dégradation sont exprimés soit par un pourcentage de substance médicamenteuse, soit sous forme de dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation. Des seuils inférieurs peuvent s'appliquer si les produits de dégradation présentent des effets toxiques exceptionnels.
- 3 Des seuils supérieurs doivent être justifiés par des données scientifiques.

Illustration des seuils de déclaration, de caractérisation et de qualification des produits de dégradation des nouveaux produits en fonction de la dose quotidienne maximale¹



Échelle élargie:



¹ Nota : Les valeurs de seuil adéquates doivent être tirées du tableau précédent de la présente annexe.

Annexe 2 : Illustration des résultats de la déclaration des produits de dégradation en vue de leur caractérisation et de leur qualification dans une demande

Dose quotidienne maximale de 50 mg

Résultat « brut » (%)	Résultat déclaré (%) (Seuil de déclaration = 0,1 %)	Dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation (résultat arrondi exprimé en µg)	Action	
			Seuil de caractérisation de 0,2 %	Seuil de qualification de la DQT de 200 µg (équivalent à 0,4 %)
0.04	non déclaré	20	aucun	aucun
0.2143	0.2	100	aucun	aucun
0.349	0.31	150	oui	aucun ¹
0.55	0.61	300	oui	oui ¹

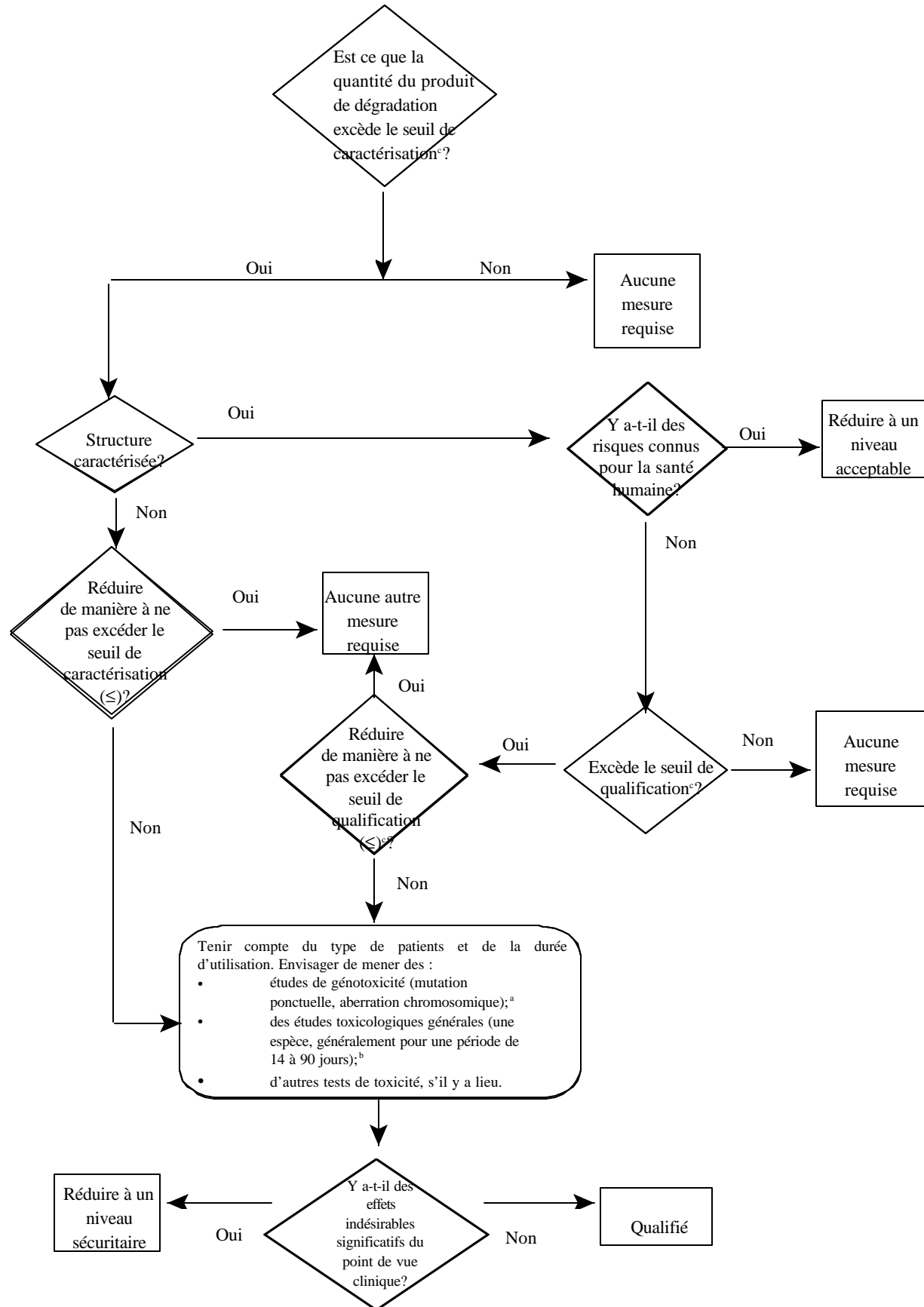
Dose quotidienne maximale de 1,9 g

Résultat « brut » (%)	Résultat déclaré (%) (Seuil de déclaration = 0,05 %)	Dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation (résultat arrondi exprimé en mg)	Action	
			Seuil de caractérisation de la DQT de 2 mg (équivalent à 0,11 %)	Seuil de qualification de la DQT de 3 mg (équivalent à 0,16 %)
0.049	non déclaré	1	aucun	aucun
0.079	0.08	2	aucun	aucun
0.183	0.181	3	oui	aucun ^{1,2}
0.192	0.191	4	oui	oui ¹

Nota de l'annexe 2

- 1 Si le facteur de réponse après la caractérisation du produit de dégradation diffère de façon significative des postulats initiaux, il peut s'avérer utile de mesurer de nouveau la quantité réelle de produit de dégradation du produit et de réévaluer le résultat par rapport au seuil de qualification (se reporter à l'annexe 1).
- 2 Bien que le résultat déclaré (0,18 %), excède la valeur de seuil calculée (0,16 %), l'action est tout de même acceptable dans ce cas puisque la DQT (arrondie) n'excède pas 3 mg.

Annexe 3 : Organigramme décisionnel pour la caractérisation et la qualification d'un produit de dégradation



Nota de l'annexe 3

- a) S'il y a lieu, il faut procéder à une étude de base (p. ex., sur le potentiel génotoxique). Deux études *in vitro*, l'une visant à déceler les mutations ponctuelles et l'autre visant à déceler les aberrations chromosomiques, sont considérées comme un minimum acceptable.
- b) Si des études générales de toxicité sont souhaitables, elles devraient être conçues de façon à permettre la comparaison entre la substance qualifiée et la substance non qualifiée. La durée de l'étude devrait être choisie en fonction des données pertinentes, et l'étude devrait être réalisée sur l'espèce la plus susceptible de permettre la mise en évidence de la toxicité du produit de dégradation. Dans certains cas, des études à dose unique peuvent être acceptables, notamment dans le cas des médicaments administrés en une seule dose. En général, une durée d'étude minimum de 14 jours et maximum de 90 jours est acceptable.
- c) Des seuils moindres peuvent convenir lorsque le produit de dégradation présente des effets toxiques exceptionnels.
- d) Par exemple, les données connues sur l'innocuité du produit de dégradation ou sa classe structurale interdisent-elles l'exposition humaine au produit à la concentration présente?