



Le 15 juin 2015

Avis

Notre référence : 15-107053-353

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice : Q5E : Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Q5E : Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications

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.

¹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

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

Direction des produits biologiques et thérapies génétiques
Bureau des affaires réglementaires
Phone: (613) 957-1722
Fax: (613) 946-9520
Email: dpbtg_bar@hc-sc.ca



Santé Health
Canada Canada

LIGNE DIRECTRICE
L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH): Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications
ICH thème Q5E

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2015/06/15
Date mis en vigueur	2015/06/15

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada 

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada</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>Direction générale des produits de santé et de aliments</p>
---	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2015

also available in English under the following Title: Guidance Document: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process; ICH Topic Q5E

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 directrices concernées.

Table des matières

1.0	Introduction.....	1
1.1	Objectifs de la ligne directrice	1
1.2	Contexte	1
1.3	Portée.....	2
1.4	Principes généraux	3
2.0	Lignes directrices	4
2.1	Considérations relatives à l'exercice de comparabilité	4
2.2	Considérations relatives à la qualité.....	6
2.2.1.	Techniques d'analyse.....	6
2.2.2	Caractérisation	7
2.2.3	Spécifications.....	9
2.2.4	Stabilité	10
2.3	Considérations relatives au procédé de fabrication.....	10
2.4	Démonstration de la comparabilité au cours de développement.....	12
2.5	Considérations d'ordre non clinique et Clinique.....	13
2.5.1	Facteurs à prendre en considération lors de la planification d' études non cliniques et cliniques.....	13
2.5.2	Type d'études	15
3.0	Glossaire	15
4.0	Références.....	16

1.0 INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la ligne directrice

Le présent document a pour objet de présenter les principes régissant l'évaluation de la comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques avant et après que des modifications soient apportées au procédé de fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique. C'est donc dire que la présente ligne directrice vise à faciliter la collecte de données techniques pertinentes qui démontrent que les modifications apportées au procédé de fabrication n'auront pas d'effets défavorables sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit pharmaceutique. Le document ne prescrit aucune stratégie analytique, clinique ou non clinique particulière. Le document est surtout axé sur les aspects de qualité.

1.2 Contexte

Les fabricants¹ de produits biotechnologiques et biologiques apportent souvent des modifications aux procédés de fabrication² des produits³, et ce, tant durant le développement qu'après l'approbation. Parmi les raisons invoquées pour ces modifications, il convient de mentionner l'amélioration du procédé de fabrication, l'augmentation de l'échelle de production, l'amélioration de la stabilité du produit, ainsi que la conformité aux modifications des exigences réglementaires. Quand des modifications sont apportées au procédé de fabrication, le fabricant évalue habituellement les attributs de qualité du produit afin de démontrer qu'aucune modification ne compromettrait⁴ l'innocuité et l'efficacité du produit pharmaceutique. Une telle évaluation doit indiquer si les études non cliniques ou cliniques de confirmation conviennent ou non.

-
- 1 Pour des raisons de commodité, quand le terme « fabricant » est utilisé, il est censé inclure toute tierce partie ayant conclu une entente contractuelle en vue de fabriquer les intermédiaires, la substance médicamenteuse ou le produit pharmaceutique pour le compte du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché (ou le promoteur, si l'autorisation de mise sur le marché n'a pas encore été accordée).
 - 2 Pour des raisons de commodité, quand l'expression « procédé(s) de fabrication » est utilisée, elle comprend aussi les installations et l'équipement qui pourraient avoir des conséquences sur les paramètres de fabrication critiques et, de ce fait, sur la qualité du produit.
 - 3 Pour des raisons de commodité, quand le terme « produit » est utilisé sans déterminants, il est censé faire allusion aux intermédiaires, à la substance médicamenteuse et au produit pharmaceutique.
 - 4 L'amélioration de la qualité du produit est toujours souhaitable et encouragée. Si les résultats de l'exercice de comparabilité révèlent une qualité améliorée suggérant un avantage important sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité, il se peut que le produit avant et après les modifications ne soit pas comparable. Cependant, ce résultat pourrait être considéré comme acceptable. Nous conseillons au fabricant de consulter l'organisme de réglementation régionale compétent.

S'il est vrai que les documents de l'ICH n'ont pas abordé de façon spécifique les considérations relatives à l'établissement de la comparabilité entre les produits avant et après leur modification, plusieurs documents de l'ICH ont effectivement fourni des conseils sur les renseignements et les données techniques à fournir dans les demandes de commercialisation qui peuvent également se révéler utiles pour l'évaluation des modifications aux procédés de fabrication (voir la Section 4.0 Références). Le présent document s'inspire des lignes directrices antérieures de l'ICH et offre des directives additionnelles concernant les approches à adopter pour les éléments suivants :

- la comparaison du produit après la modification au produit avant la modification suivant les modifications au procédé de fabrication;
- l'évaluation des répercussions des différences observées dans les attributs de qualité occasionnées par la modification du procédé de fabrication pour un produit donné, et ce, en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du produit.

1.3 Portée

Les principes adoptés et expliqués dans le présent document⁵ s'appliquent aux éléments suivants :

- les protéines et les polypeptides, leurs dérivés, ainsi que les produits dont ils sont un des éléments [par exemple (p. ex.) conjugués]. Ces protéines et polypeptides sont produits par des systèmes d'expression d'ADN recombinant ou non recombinant par culture cellulaire et qui peuvent être hautement purifiés et caractérisés à l'aide de la gamme appropriée de méthodes analytiques;
- les produits dont les procédés de fabrication sont modifiés par un seul fabricant, y compris les modifications apportées par un fabricant sous-traitant, qui peut comparer directement les résultats de l'analyse du produit avant et après les modifications;
- les produits où des modifications au procédé de fabrication sont apportées au cours de l'élaboration ou pour lesquels une autorisation de commercialisation a été accordée.

Les principes décrits dans le présent document pourraient aussi s'appliquer à d'autres types de produits comme les protéines et les polypeptides isolés à partir de tissus et de fluides corporels. Nous conseillons aux fabricants de consulter l'organisme de réglementation régional compétent pour déterminer l'applicabilité.

5 Le présent document s'applique aux situations où l'ensemble des trois conditions précédées d'une puce sont présentes.

1.4 Principes généraux

L'exercice de comparabilité a pour objet d'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, et ce, par le truchement de la collecte et de l'évaluation des données pertinentes afin de déterminer si les modifications apportées au procédé de fabrication pourraient avoir des effets défavorables sur le produit pharmaceutique.

La démonstration de la comparabilité ne signifie pas nécessairement que les attributs de qualité du produit avant et après la modification sont identiques, seulement qu'ils sont fortement semblables et que les connaissances existantes sont suffisamment prédictives pour assurer que toute différence dans les attributs de qualité n'a aucun effet défavorable sur l'innocuité ou l'efficacité du produit pharmaceutique.

La détermination de la comparabilité peut reposer sur un agencement de tests analytiques, d'épreuves biologiques et, dans certains cas, de données non cliniques et cliniques. Si un fabricant peut fournir une assurance de la comparabilité uniquement par le truchement d'études analytiques, des études non cliniques ou cliniques sur le produit après les modifications ne sont pas justifiées. Toutefois, lorsque le rapport entre des attributs de qualité bien précis et l'innocuité et l'efficacité n'a pas été établi, et que des différences entre les attributs de qualité du produit avant et après les modifications sont observées, il conviendrait peut-être d'inclure un agencement d'études sur la qualité, non cliniques et/ou cliniques dans l'exercice de comparabilité.

Afin de cerner les conséquences d'une modification d'un procédé de fabrication, il faut effectuer une évaluation minutieuse de toutes les conséquences prévisibles sur le produit. En égard à cette évaluation, des critères pertinents pour définir un produit fortement similaire après les modifications, peuvent être établis. De façon générale, des données sur la qualité concernant le produit avant et après les modifications sont produites, et une comparaison est établie qui intègre et évalue toutes les données recueillies, p. ex. les analyses de lots courantes, le contrôle en cours de fabrication, les données sur la validation et l'évaluation du processus, la caractérisation et la stabilité, si besoin est. La comparaison des résultats avec les critères définis au préalable devrait permettre d'évaluer de façon objective si le produit avant les modifications et le produit après les modifications sont comparables.

Après l'évaluation des attributs de qualité, le fabricant pourrait se trouver face à l'un de plusieurs résultats, notamment :

- selon une comparaison appropriée des attributs de qualité pertinents, le produit avant les modifications et le produit après les modifications sont fortement similaires et considérés comme étant comparables, c'est-à-dire (c.-à-d.) aucun effet défavorable sur les profils d'innocuité ou d'efficacité n'est prévu;

- même si le produit avant les modifications et le produit après les modifications semblent fortement similaires, les techniques d'analyse utilisées ne suffisent pas pour discerner les différences pertinentes qui peuvent influencer sur l'innocuité et l'efficacité du produit. Le fabricant devrait songer à la possibilité d'avoir recours à d'autres tests (p. ex. une caractérisation plus poussée) ou à des études non cliniques et/ou cliniques pour en arriver à une conclusion définitive;
- même si le produit avant les modifications et le produit après les modifications semblent fortement similaires, certaines différences ont été observées dans les attributs de qualité du produit avant les modifications et du produit après les modifications, mais on peut démontrer qu'aucun effet défavorable sur les profils d'innocuité ou d'efficacité est anticipé, et ce, selon le cumul de l'expérience, des renseignements pertinents et des données du fabricant. En pareilles circonstances, le produit avant les modifications et le produit après les modifications peuvent être considérés comparables;
- même si le produit avant les modifications et le produit après les modifications semblent fortement similaires, certaines différences ont été relevées dans la comparaison des attributs de qualité et un effet défavorable possible sur les profils d'innocuité et d'efficacité ne peut être exclu. En pareilles situations, la production et l'analyse de données additionnelles sur les attributs de qualité risquent guère d'aider à déterminer si le produit avant les modifications et le produit après les modifications sont comparables. Le fabricant doit songer à la possibilité d'effectuer des études non cliniques et/ou cliniques;
- les différences dans les attributs de qualité sont si importantes qu'il est établi que les produits ne sont pas fortement similaires et, par conséquent, qu'ils ne sont pas comparables. Ce résultat ne relève pas de la portée du présent document et n'est donc pas abordé en détail.

2.0 LIGNES DIRECTRICES

2.1 Considérations relatives à l'exercice de comparabilité

L'exercice de comparabilité a pour objet de confirmer que le produit pharmaceutique avant les modifications et le produit pharmaceutique après les modifications sont comparables en ce qui concerne la qualité, l'innocuité et l'efficacité. Pour atteindre cet objectif, le produit doit être évalué à l'étape la plus pertinente du procédé pour déceler un changement dans les attributs de qualité. Pour ce faire, il se peut qu'il faille évaluer le produit à des étapes multiples de la fabrication. Par exemple, même si toutes les modifications aux procédés sont survenues au cours de la fabrication de la substance médicamenteuse, dans les cas où les modifications pourraient avoir une conséquence sur le produit pharmaceutique, il y aurait peut-être lieu de recueillir des données tant sur la substance médicamenteuse que sur le produit pharmaceutique afin d'appuyer la détermination de la comparabilité. La comparabilité peut souvent être établie uniquement à partir d'études sur la qualité (analyse limitée ou complète, selon le cas), mais il arrive parfois

qu'il faille les étayer d'études de comparabilité de transition. L'envergure des études requises pour établir la comparabilité sera fonction des éléments suivants :

- l'étape de la fabrication où les modifications sont introduites;
- les conséquences potentielles des modifications sur la pureté de même que sur les propriétés physicochimiques et biologiques du produit, compte tenu tout particulièrement de la complexité et de l'importance des connaissances sur le produit (p. ex. les impuretés, les substances reliées au produit);
- la disponibilité de techniques d'analyse appropriées pour déceler les modifications potentielles du produit, et les résultats de ces analyses;
- le rapport existant entre les attributs de qualité et l'innocuité et l'efficacité, lequel est établi à partir de l'expérience non clinique et clinique globale.

En se penchant sur la comparabilité des produits, le fabricant doit évaluer, par exemple :

- les données de caractérisation physicochimique et biologique pertinentes concernant les attributs de qualité;
- les résultats de l'analyse des échantillons pertinents prélevés aux étapes appropriées du procédé de fabrication (p. ex. intermédiaire, substance médicamenteuse, et produit pharmaceutique);
- la nécessité de prévoir des données sur la stabilité, y compris celles obtenues dans des conditions accélérées ou des conditions de stress, afin de donner une idée des différences potentielles dans le produit dans les voies de dégradation du produit et, de ce fait, des différences potentielles dans les substances et les impuretés reliées au produit;
- les lots utilisés pour la démonstration de l'uniformité de la fabrication;
- des données historiques qui donnent une idée du déplacement potentiel des attributs de qualité en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité, suivant soit une seule modification, soit une série de modifications du procédé de fabrication. C'est donc dire que le fabricant doit tenir compte des conséquences des modifications dans le temps afin de confirmer qu'un effet inacceptable sur les profils d'innocuité et d'efficacité ne s'est pas produit.

De plus, en évaluant les données, les fabricants doivent également tenir compte de ce qui suit :

- les points de contrôle critiques du procédé de fabrication qui touchent les caractéristiques du produit, p. ex. les conséquences de la modification du procédé sur la qualité des matières en cours de traitement, ainsi que la capacité des étapes d'aval de s'adapter aux matières provenant d'un procédé modifié de culture cellulaire;
- la pertinence des contrôles en cours de fabrication, y compris les points de contrôle critiques et les analyses en cours de fabrication. Les contrôles en cours de fabrication

prévus pour le procédé après les modifications doivent être confirmés, modifiés ou créés, selon le cas, afin de maintenir la qualité du produit;

- les caractéristiques non cliniques ou cliniques du produit pharmaceutique et ses indications thérapeutiques (voir la Section 2.5).

2.2 Considérations relatives à la qualité

2.2.1. Techniques d'analyse

La batterie de tests prévue pour l'exercice de comparabilité doit être minutieusement choisie et optimisée afin de maximiser le potentiel de détection de différences pertinentes dans les attributs de qualité du produit qui pourraient résulter de la modification proposée au procédé de fabrication. Afin de traiter de la gamme complète de propriétés physicochimiques ou d'activités biologiques, il conviendrait peut-être d'appliquer plus d'un procédé analytique pour évaluer le même attribut de qualité (p. ex. le poids moléculaire, les impuretés, les structures secondaires et tertiaires). Dans de tels cas, chacune des méthodes doit appliquer des principes physicochimiques ou biologiques différents pour recueillir les données pour le même paramètre, et ce, afin de maximiser la possibilité que des différences dans le produit occasionnées par une modification du procédé de fabrication puissent être décelées.

Il peut s'avérer difficile d'assurer que la série retenue de procédés analytiques pour le produit avant les modifications permettra de déceler les modifications au produit en raison des limites des tests (p. ex. précision, spécificité, et limite de détection) et de la complexité de certains produits attribuables à l'hétérogénéité moléculaire. Par conséquent, le fabricant doit déterminer :

- si oui ou non les tests existants demeurent pertinents pour leur utilisation prévue ou s'ils doivent être modifiés. Par exemple, quand la modification apportée au procédé de fabrication donne lieu à un profil d'impuretés différent dans les protéines de la cellule hôte, les fabricants doivent confirmer que le test utilisé pour quantifier ces impuretés convient toujours à son utilisation prévue. Il conviendrait peut-être de modifier le test existant afin de déceler les nouvelles impuretés;
- la nécessité d'ajouter de nouveaux tests par suite de modifications aux attributs de qualité que les méthodes existantes ne peuvent pas mesurer. C'est donc dire que lorsque des modifications bien précises des attributs de qualité sont prévues en raison d'une modification au procédé (p. ex. à la suite de l'addition d'une nouvelle matière première ou de la modification d'une étape de la purification par chromatographie), il conviendrait peut-être d'élaborer de nouveaux procédés analytiques en sus des procédés utilisés auparavant pour la caractérisation ou les analyses courantes.

La mesure des attributs de qualité dans les études de caractérisation ne nécessite pas forcément le recours à des tests validés mais les tests doivent effectivement être rigoureusement scientifiques et donner des résultats fiables. Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité pour la mise en circulation des lots doivent être validées conformément aux lignes directrices de l'ICH (ICH Q2A, Q2B, Q5C, Q6B) pertinentes.

2.2.2 Caractérisation

La caractérisation d'un produit biotechnologique ou biologique selon les techniques pertinentes, comme il est décrit dans l'ICH Q6B, comprend la détermination des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (s'il en est), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité.

Quand une modification est apportée au procédé de fabrication et qu'elle a le potentiel d'influer sur les attributs de qualité, une répétition complète ou limitée (mais rationalisée) de l'activité de caractérisation entreprise pour la demande de mise en marché est habituellement justifiée afin de comparer directement le produit avant la modification et le produit après la modification. Cependant, une caractérisation additionnelle pourrait s'imposer dans certains cas. Par exemple, quand les modifications au procédé se traduisent par un profil de caractérisation du produit qui diffère de celui observé dans le produit utilisé au cours des études non cliniques et cliniques ou d'autres produits représentatifs pertinents (p. ex., substances de référence, lots commercialisés), l'importance de ces altérations doit être évaluée. Les résultats de la caractérisation complète du produit utilisés dans les essais cliniques de base pourraient fournir un point de référence utile pour les exercices de comparabilité subséquents.

Chacun des critères suivants doit être considéré comme point clé dans la conduite de l'exercice de comparabilité.

Propriétés physicochimiques

Le fabricant doit tenir compte du concept du produit souhaité (et de ses variantes) comme il est défini dans l'ICH Q6B lorsqu'il conçoit et effectue un exercice de comparabilité. La complexité de l'entité moléculaire pour ce qui est du degré d'hétérogénéité moléculaire doit aussi être prise en compte. Après une modification du procédé de fabrication, les fabricants doivent tenter de déterminer que la structure d'ordre supérieur (structure secondaire, tertiaire et quaternaire) est maintenue dans le produit. S'il est impossible d'obtenir des renseignements pertinents sur la structure d'ordre supérieur, un dosage de l'activité biologique pertinent (voir l'activité biologique ci-dessous) pourrait indiquer une structure conformationnelle correcte.

Activité biologique

Les résultats des épreuves biologiques peuvent servir à des fins multiples dans la confirmation des attributs de qualité du produit qui sont utiles pour la caractérisation et l'analyse de lots, et, dans certains cas, pourraient servir de lien avec l'activité clinique. Le fabricant doit tenir compte des limites des épreuves biologiques, notamment d'une forte variabilité, qui pourraient empêcher la détection de différences qui surviennent par suite d'une modification d'un procédé de fabrication.

Dans les cas où l'épreuve biologique sert aussi de complément aux analyses physicochimiques, p. ex., comme épreuve indirecte pour la structure d'ordre supérieur, l'utilisation d'une épreuve biologique pertinente offrant la précision et l'exactitude adéquates, pourrait peut-être fournir une approche convenable pour confirmer qu'une modification de la structure d'ordre supérieur bien précise n'est pas survenue à la suite des modifications au procédé de fabrication. Lorsque des épreuves physicochimiques ou biologiques ne sont pas jugées suffisantes pour confirmer que la structure d'ordre supérieur est maintenue, il conviendrait peut-être d'effectuer une étude non clinique ou clinique.

Quand des modifications sont apportées à un produit ayant des activités biologiques multiples, les fabricants doivent songer à la possibilité d'effectuer une série d'épreuves fonctionnelles pertinentes conçues pour évaluer la gamme d'activités. Par exemple, certaines protéines possèdent des domaines fonctionnels multiples qui expriment des activités enzymatiques et des activités où la médiation est assurée par les récepteurs. En pareilles situations, les fabricants devraient songer à la possibilité d'évaluer toutes les activités fonctionnelles pertinentes.

Lorsqu'une ou plus d'une activité multiple ne sont pas suffisamment mises en corrélation avec l'innocuité ou l'efficacité clinique ou si le mécanisme d'action n'est pas compris, le fabricant doit confirmer que l'activité non clinique ou clinique n'est pas compromise dans le produit après la modification.

Propriétés immunochimiques

Quand des propriétés immunochimiques font partie de la caractérisation (p. ex. dans le cas des anticorps ou des produits à base d'anticorps), le fabricant doit confirmer que le produit après les modifications est comparable pour ce qui est des propriétés spécifiques.

Pureté, impuretés et contaminants

L'agencement des procédés analytiques retenus doit fournir des données pour évaluer s'il s'est produit une modification dans le profil de pureté pour ce qui est du produit souhaité.

Si des différences sont observées dans les profils de pureté et d'impuretés du produit après les modifications par rapport au produit avant les modifications, les différences doivent être évaluées afin de déterminer leurs conséquences potentielles sur l'innocuité et l'efficacité. Lorsque les modifications donnent lieu à l'apparition de nouvelles impuretés, celles-ci doivent être définies et caractérisées lorsque possible. Compte tenu du type et de la quantité d'impuretés, il conviendrait peut-être d'effectuer des études non cliniques ou cliniques afin de confirmer qu'il n'y a aucun effet défavorable sur l'innocuité ou l'efficacité du produit pharmaceutique.

La présence de contaminants doit être rigoureusement évitée et/ou contrôlée de manière adéquate en cours de fabrication à l'aide de critères d'acceptation ou de limites d'action conformes aux spécifications de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique. Il faut évaluer les nouveaux contaminants afin de déterminer leur effet potentiel sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit.

2.2.3 Spécifications

Les tests et les procédés analytiques retenus pour définir les spécifications relatives à la substance médicamenteuse ou au produit pharmaceutique ne sont habituellement pas considérés, à eux seuls, comme suffisants pour évaluer les conséquences des modifications apportées au procédé de fabrication puisqu'ils sont choisis pour confirmer la qualité courante du produit plutôt que pour le caractériser de façon intégrale. Le fabricant doit confirmer que les spécifications présentes après la modification du procédé conviennent pour assurer la qualité du produit. L'obtention de résultats conformes aux critères d'acceptation établis mais non conformes aux tendances historiques du contrôle de la fabrication peut suggérer la présence de différences dans le produit qui nécessitent des études ou des analyses additionnelles. La modification, l'élimination ou l'addition d'un test (c.-à-d. dans la spécification), peut s'imposer si les données donnent à penser que le test antérieur n'est plus pertinent pour l'analyse de lots courante du produit après les modifications. Par exemple, l'élimination du sérum de bovin du processus de la culture cellulaire éliminerait la nécessité d'effectuer les analyses connexes. Toutefois, un élargissement des critères d'acceptation n'est généralement pas considéré comme approprié à moins qu'il ne soit justifié. Dans certains cas, il pourrait convenir d'effectuer des tests additionnels et de prévoir d'autres critères d'acceptation sur la quantité relative de nouvelles impuretés spécifiques si le profil d'impuretés est différent à la suite des modifications apportées au procédé de fabrication. Lors de l'évaluation tant des méthodes d'essai que des critères d'acceptation prévus pour le produit après les modifications, il est important de tenir compte des principes généraux régissant l'établissement des spécifications, comme il est décrit dans la Q6B, c.-à-d. les conséquences des modifications sur le procédé de fabrication validé, les études de caractérisation, les

données sur l'analyse de lots, les données sur la stabilité, ainsi que l'expérience non clinique et clinique.

2.2.4 Stabilité

Pour certaines modifications au procédé de fabrication, même des modifications légères des procédures de production, peuvent causer des changements dans la stabilité du produit après les modifications. Toute modification ayant le potentiel d'altérer la structure protéinique ou les profils de pureté ou d'impuretés doit être évaluée afin de déterminer son effet sur la stabilité, et ce, du fait que les protéines sont fréquemment sensibles aux modifications, comme celles apportées à la composition d'un tampon, les conditions de traitement et de conservation, et l'utilisation de solvants organiques. Qui plus est, des études de stabilité pourraient peut-être permettre de déceler des différences subtiles qui ne sont pas aisément décelables au moyen d'études de caractérisation. Par exemple, il se peut que la présence de quantités infimes de protéase ne soit décelée que suite à la dégradation du produit qui survient au cours d'une période prolongée; ou dans certains cas, les ions bivalents se dégageant du système de fermeture du contenant pourraient changer le profil de stabilité en raison de l'activation de quantités infimes de protéases non décelées dans les études de stabilité portant sur le produit avant les modifications. Par voie de conséquence, des études de stabilité en conditions réelles de temps et de température portant sur le produit potentiellement touché par les modifications doivent être amorcées au besoin.

Les études de stabilité en condition accélérée et de stress constituent souvent d'utiles outils pour établir les profils de dégradation et offrir une comparaison directe additionnelle du produit avant les modifications et du produit après les modifications. Les résultats ainsi obtenus peuvent peut-être mettre en évidence des différences dans les produits qui nécessitent une évaluation additionnelle, et relever aussi des conditions indiquant que des contrôles supplémentaires devraient être utilisés dans le processus de fabrication et pendant l'entreposage afin d'éliminer ces différences inattendues. Il faudrait songer à la possibilité de prévoir des études pertinentes pour confirmer que des conditions d'entreposage et des contrôles appropriés sont choisis.

Il faut consulter ICH Q5C et Q1A(R) afin de déterminer les études de stabilité qui fournissent des données pertinentes à comparer avant et après une modification.

2.3 Considérations relatives au procédé de fabrication

Un procédé de fabrication bien défini assorti de ses contrôles de procédé permet d'assurer qu'un produit acceptable est fabriqué de façon uniforme. Les approches en matière de détermination des conséquences de toute modification au procédé varieront en ce qui concerne le procédé

particulier, le produit, l'étendue des connaissances et de l'expérience du fabricant relativement au procédé, et les données produites en cours de développement. Le fabricant doit confirmer que les contrôles de procédé intégrés dans le procédé modifié permettent d'assurer un contrôle du moins similaire sinon plus efficace de la qualité du produit, comparativement aux contrôles visant le procédé original.

Un examen minutieux des effets potentiels de la modification projetée sur les étapes subséquentes et les paramètres de qualité reliés à ces étapes est extrêmement important (p. ex. pour les critères d'acceptation, la spécification en cours de fabrication, les tests en cours de fabrication, les temps de conservation en cours de fabrication, les limites opérationnelles, et la validation/l'évaluation, au besoin). Cette analyse aidera à cerner les tests à effectuer au cours de l'exercice de comparabilité, les critères d'acceptation en cours de fabrication ou de mise en circulation de lots ou les procédés analytiques à évaluer de nouveau, ainsi que les étapes que la modification proposée ne devrait pas toucher. Par exemple, l'analyse des intermédiaires pourrait relever des différences potentielles qu'il y aurait lieu d'évaluer afin d'établir la pertinence des tests existants pour ce qui est de cerner ces différences dans le produit. La justification de l'exclusion d'éléments du processus de cet examen doit être établie.

S'il est vrai que le procédé changera et que les contrôles s'y rattachant pourraient peut-être être redéfinis, le fabricant doit confirmer que le produit avant les modifications et le produit après les modifications sont comparables. Pour appuyer la comparaison, il est souvent utile de démontrer, par exemple, que des intermédiaires bien précis sont comparables ou que le procédé modifié a la capacité de fournir des niveaux appropriés d'élimination d'impuretés reliées au procédé et au produit, y compris les impuretés nouvellement introduites par la modification au procédé. Afin d'appuyer les modifications aux procédés des produits approuvés, il est généralement indiqué de fournir des données tirées de lots à l'échelle commerciale.

L'évaluation du procédé doit tenir compte de facteurs comme la criticité de l'étape du procédé et de la modification proposée, l'étape où survient la modification et le potentiel d'effets sur d'autres étapes du procédé, ainsi que le type et l'envergure de la modification. L'information qui peut faciliter cette évaluation est habituellement disponible de plusieurs sources. Les sources peuvent comprendre les connaissances tirées des études de développement du procédé, d'études d'évaluation et de validation à échelle réduite, l'expérience avec des modifications antérieures du procédé, l'expérience avec un équipement dans des opérations similaires, des modifications à des procédés de fabrication similaires de produits semblables, et la littérature. Bien que les renseignements provenant de sources extérieures soient utiles dans une certaine mesure, c'est dans le contexte du processus de fabrication bien précis et du produit particulier que la modification doit être évaluée.

Quand des modifications sont apportées à un procédé, le fabricant doit démontrer que les contrôles de procédé s'y rattachant, y compris tout nouveau contrôle, donnent l'assurance que le

procédé modifié sera aussi en mesure de fabriquer un produit comparable. Les étapes du procédé modifié doivent être réévaluées et/ou revalidées, selon le cas. Les contrôles en cours de fabrication, y compris les points de contrôle critiques et les tests en cours de fabrication, doivent assurer que le procédé après les modifications est bien contrôlé et maintient la qualité du produit. D'ordinaire, les activités de réévaluation et de revalidation visant une simple modification pourraient se limiter à l'étape touchée du procédé, si rien n'indique qu'il y a des conséquences sur le rendement d'étapes subséquentes (en aval) du procédé ou sur la qualité des intermédiaires résultant des étapes subséquentes. Quand la modification à l'étude touche plus qu'une seule étape, il pourrait convenir d'effectuer une analyse plus poussée de la modification et la validation qui en résulte.

Une démonstration du niveau de contrôle du procédé de fabrication modifié ou changé pourrait comprendre, mais non de façon limitative, des éléments comme les suivants :

- l'établissement de spécifications modifiées pour les matières premières, les matières brutes et les matières de base, ainsi que pour les réactifs;
- l'évaluation appropriée de la charge microbienne et/ou de la sécurité virologique des banques de cellules après les modifications et des cellules rendues à la limite de l'âge cellulaire *in vitro* pour la production;
- la clairance des agents fortuits;
- l'élimination des impuretés reliées au produit ou au procédé, comme l'ADN résiduel des cellules hôtes et les protéines;
- le maintien du niveau de pureté.

Dans le cas des produits approuvés, il faut analyser un nombre approprié de lots après les modifications afin de démontrer le rendement uniforme du procédé.

Afin d'appuyer l'analyse des modifications et la stratégie de contrôle, le fabricant doit préparer une description de la modification qui résume le procédé de fabrication avant la modification et celui après la modification et qui met clairement en évidence les modifications au procédé et les modifications aux contrôles dans une présentation sur deux colonnes.

2.4 Démonstration de la comparabilité au cours de développement

Au cours du développement du produit, on s'attend à ce que des modifications multiples du procédé de fabrication soient apportées qui pourraient influencer sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit pharmaceutique. Des exercices de comparabilité sont habituellement effectués afin de démontrer que les données non cliniques et cliniques produites dans le cas du produit avant les modifications sont applicables au produit après les modifications afin de faciliter le développement et, en bout de ligne, d'appuyer l'autorisation de la mise en marché. Les études de comparabilité effectuées pour les produits en voie de développement subissent

l'influence de facteurs comme la phase de développement du produit, la disponibilité de procédés analytiques validés, et l'importance des connaissances sur le produit et le procédé, lesquels sont parfois limités en raison de l'expérience dont dispose le fabricant relativement au procédé.

Quand des modifications sont introduites au cours de de développement avant la réalisation d'études non cliniques, la question de l'évaluation de la comparabilité n'est pas vraiment soulevée car le fabricant effectue par la suite des études non cliniques et cliniques en utilisant le produit après les modifications dans le cadre du processus de développement. Au cours des premières étapes des études non cliniques et cliniques, la vérification de la comparabilité n'est habituellement pas aussi poussée que dans le cas d'un produit approuvé. Au fur et à mesure que s'accumulent les connaissances et les renseignements, et que les outils d'analyse sont mis au point, l'exercice de comparabilité doit utiliser les renseignements disponibles et il deviendra habituellement plus complet. Quand les modifications aux procédés sont introduites à des étapes tardives du développement et qu'aucune autre étude clinique n'est prévue pour approuver la mise en marché, l'exercice de comparabilité doit être aussi complet et minutieux que celui effectué dans le cas d'un produit approuvé. Certains résultats des études de comparabilité portant sur les attributs de qualité peuvent nécessiter la réalisation d'études non cliniques ou cliniques additionnelles.

Pour que l'exercice de comparabilité se produise en cours de développement, il faut utiliser des outils d'analyse appropriés. Les procédés analytiques utilisés en cours de développement ne sont peut-être pas validés, mais ils doivent toujours être rigoureusement scientifiques et donner des résultats fiables et reproductibles. En raison des limites des outils d'analyse au cours des étapes initiales de développement clinique, les tests physicochimiques et biologiques, à eux seuls, peuvent aussi être considérés comme inadéquats pour déterminer la comparabilité; c'est donc dire qu'il y aura peut-être lieu d'effectuer des études non cliniques et/ou cliniques de transition.

2.5 Considérations d'ordre non clinique et Clinique

2.5.1 Facteurs à prendre en considération lors de la planification d'études non cliniques et cliniques

Les déterminations de la comparabilité d'un produit peuvent reposer uniquement sur les considérations reliées à la qualité (voir la Section 2.2) si le fabricant peut donner l'assurance de la comparabilité par le truchement d'études analytiques, comme il est suggéré dans le présent document. Des données probantes additionnelles provenant d'études non cliniques ou cliniques sont jugées adéquates quand les données sur la qualité ne sont pas suffisantes pour établir la comparabilité. La portée et la nature des études non cliniques et cliniques seront déterminées au cas par cas et en regard de facteurs variés, notamment ceux qui suivent :

Constatations sur la qualité

- Produit pharmaceutique - Le type, la nature et l'envergure des différences existant entre le produit après les modifications et le produit avant les modifications pour ce qui est des attributs de qualité, y compris les substances reliées au produit, le profil d'impuretés, la stabilité et les excipients.
- Par exemple, de nouvelles impuretés pourraient nécessiter des études toxicologiques à des fins de qualification;
- Les résultats des études d'évaluation et de validation portant sur le nouveau procédé, y compris les résultats des tests en cours de fabrication pertinents.
- La disponibilité, les capacités et les limites des tests utilisés pour toute étude de comparabilité.

La nature et le niveau de la connaissance du produit

- La complexité du produit, y compris l'hétérogénéité et la structure d'ordre supérieur - Il se peut que les épreuves physicochimiques et biologiques *in vitro* ne puissent pas déceler toutes les différences dans la structure et/ou la fonction.
- Le rapport entre la structure et l'activité et la force de l'association des attributs de qualité avec l'innocuité et l'efficacité.
- Le rapport existant entre la protéine thérapeutique et les protéines endogènes, et les répercussions en ce qui concerne l'immunogénicité.
- Le(s) mode(s) d'action (inconnu par opposition à connu, site simple par opposition à sites actifs multiples).

Données non cliniques et cliniques existantes pertinentes pour le produit, les aspects de l'utilisation du produit et la classe du produit

- Les indications thérapeutiques et les groupes de patients cibles - Les conséquences des différences possibles peuvent varier d'un groupe de patients à un autre, p. ex. le risque d'immunogénicité non voulue. Il conviendrait peut-être de prendre en considération les conséquences pour chacune des indications.
- La posologie, p. ex. le régime posologique, la voie d'administration - Le risque de certaines conséquences possibles d'une différence, comme l'immunogénicité, pourrait être plus élevé dans le cas d'une administration chronique, comparativement à une administration de courte durée; l'administration par voie sous-cutanée pourrait provoquer une immunogénicité plus souvent que l'administration par voie intraveineuse.
- L'intervalle thérapeutique et la courbe de réponse - Les conséquences d'une certaine modification pourraient différer dans le cas de produits ayant un large intervalle thérapeutique, comparativement aux produits ayant un intervalle plus restreint. L'innocuité ou l'efficacité d'un produit ayant une courbe de réponse prononcée ou en forme de cloche peuvent être touchées par des modifications mineures dans la pharmacocinétique ou les études de fixation aux récepteurs.

- L'expérience antérieure, p. ex. l'immunogénicité, l'innocuité - L'expérience avec le produit original ou avec d'autres produits de la même classe peut être pertinente, particulièrement si l'on tient compte des effets défavorables rares, p. ex. les connaissances sur les conséquences de l'immunogénicité.
- Rapport, distribution et clairance de la PC/PD

2.5.2 Type d'études

Les études non cliniques et cliniques mentionnées dans le présent document pourraient comprendre, compte tenu de la situation, des études de PC, des études de PD, des études de PC/PD, des études sur l'efficacité clinique, des études bien précises sur l'innocuité, des études sur l'immunogénicité et des études sur la pharmacovigilance. Ces études ont pour objet de permettre l'établissement d'une comparaison entre le produit avant les modifications et le produit après les modifications. Dans la mesure du possible, ces études doivent être des études comparatives directes.

3.0 GLOSSAIRE

Étude de comparabilité de transition

Une étude effectuée afin de fournir des données non cliniques ou cliniques qui permettent d'établir une extrapolation des données existantes sur le produit pharmaceutique fabriqué selon le procédé actuel et sur le produit pharmaceutique fabriqué selon le procédé modifié.

Comparable

Une conclusion selon laquelle les produits affichent des attributs de qualité fortement similaires avant et après les modifications au procédé de fabrication et qu'il ne s'est produit aucun effet défavorable sur l'innocuité et l'efficacité du produit pharmaceutique, y compris l'immunogénicité. Cette conclusion peut reposer sur l'analyse des attributs de qualité du produit. Dans certains cas, les données non cliniques ou cliniques pourraient contribuer à la conclusion.

Exercice de comparabilité

Les activités, y compris la conception de l'étude, la réalisation des études et l'évaluation des données, qui sont conçues pour déterminer si les produits sont ou non comparables.

Attribut de qualité

Une caractéristique moléculaire ou une caractéristique du produit qui est choisie pour sa capacité d'aider à indiquer la qualité du produit. Pris ensemble, les attributs de qualité définissent l'identité, la pureté, l'activité et la stabilité du produit, ainsi que la sécurité pour ce qui est des agents fortuits. Les spécifications mesurent un sous-ensemble choisi d'attributs de qualité.

4.0 RÉFÉRENCES

- Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale, (Q5A).
- Qualité des produits issus de la biotechnologie : Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN-r, (Q5B).
- Qualité des produits issus de la biotechnologie : Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie (Q5C).
- Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie (Q5D).
- Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie (Q6B).
- Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs (Q7A).
- Texte concernant la validation des méthodes d'analyse (Q2A).
- Validation des méthodes d'analyse : méthodologie (Q2B)
- Common technical document (M4Q).
- Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux (Q1AR).
- Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie (S6).
- Principes statistiques pour les essais cliniques (E9).
- Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10).