



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

PRÉSENCE D'IMPURETÉS DANS LES NOUVEAUX PRODUITS MÉDICAMENTEUX VÉTÉRINAIRES VICH GL11

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

**PRÉSENCE D'IMPURETÉS DANS LES NOUVEAUX PRODUITS MÉDICAMENTEUX
VÉTÉRINAIRES**

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	4
1.1 Objectif de la directive	4
1.2 Contexte	4
1.3 Portée de la directive	4
2. DIRECTIVE	4
2.1 Méthodes d'analyse	4
2.2 Critères de déclaration et de contrôle des impuretés	5
2.3 Contenu en impuretés des lots	5
2.4 Les valeurs limites pour les impuretés dans les spécifications	6
2.5 Qualification des impuretés	6
2.6 Nouvelles impuretés	7
3. GLOSSAIRE	9
10. ANNEX I: SOMMAIRE DES SEUILS	11

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive Le présent document fournit des recommandations à l'égard des présentations, sur le contenu et la qualification d'impuretés dans les nouveaux produits médicamenteux vétérinaires (produits finis) fabriqués chimiquement et synthétiquement à partir de nouvelles substances dont la commercialisation n'a été ni homologuée ni approuvée auparavant dans un État membre.

1.2 Contexte

La présente directive est une annexe à la Directive sur la présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires (GL10) qu'il faut consulter au sujet des principes de base.

1.3 Portée de la directive

La présente directive se limite aux impuretés dans les nouveaux produits médicamenteux vétérinaires classées comme des produits de dégradation de l'ingrédient actif ou résultant de réaction de l'ingrédient actif avec un excipient et/ou un emballage primaire ou un système de fermeture (ces impuretés seront appelées collectivement produits de dégradation dans la présente directive) Les impuretés provenant d'excipients présents dans le médicament ne sont pas visés dans le présent document. La présente directive ne vise pas non plus les médicaments utilisés durant les essais cliniques. Les produits biologiques ou produits issus de la biotechnologie, les peptides, les oligonucléotides, les produits radiopharmaceutiques, les produits par procédés de fermentation et les produits semi-synthétiques connexes, les produits contenant des plantes médicinales et les produits bruts soit d'origine animale ou soit d'origine végétale ne sont pas visés. Également exclus du champ d'application du présent document : les contaminants extérieurs qui ne devraient pas se retrouver dans des médicaments et qui devraient plutôt être visés par des directives en matière de bonnes pratiques de fabrication, les polymorphes, les propriétés des nouvelles substance pharmaceutiques à l'état solide et les impuretés énantiomères. Il n'est pas nécessaire de contrôler dans les produits finis les impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses, à moins qu'elles soit aussi des produits de dégradation.

2. DIRECTIVE

2.1 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. Il faut de plus valider ces méthodes d'analyse pour démontrer que des impuretés de la nouvelle substance médicamenteuse n'interfèrent pas avec l'analyse dans le produit fini des produits de dégradation connus ou inconnus, ou qu'elles peuvent les distinguer.

On peut analyser les produits de dégradation à l'aide de différentes techniques, dont celles qui permettent de comparer le résultat des analyses 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 utilisées dans les analyses destinées au contrôle des produits de dégradation doivent être évaluées et caractérisées en fonction de leurs utilisations projetées. On peut utiliser la substance médicamenteuse pour estimer le niveau 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 niveaux de produits de dégradation soient surestimés. Les spécifications et les méthodes d'analyse utilisées 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 justifier les différences entre les méthodes d'analyse utilisées durant le développement du produit et celles proposées pour le produit commercialisé.

2.2 Critères de déclaration et de contrôle des impuretés

Le demandeur doit présenter un sommaire des produits de dégradation observés durant les études de stabilité du produit médicamenteux vétérinaire (produit fini). Ce sommaire doit établir selon une appréciation scientifique solide des voies possibles de dégradation dans le produit médicamenteux vétérinaire (produit fini) et des produits de dégradation provenant de l'interaction avec des excipients et/ou un emballage primaire ou un système de fermeture. De plus, le demandeur doit donner un aperçu de toutes les études en laboratoire menées pour détecter les produits de dégradation dans le produit médicamenteux vétérinaire (produit fini). Cet aperçu doit comprendre les résultats de tests réalisés sur des lots de développement et sur des lots fabriqués selon l'échelle commerciale proposée. 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 ainsi que leurs impuretés apparentées. Il faut comparer le profil des impuretés de lots de produits finis fabriqués selon l'échelle commerciale proposée et celui des lots de médicaments fabriqués pendant le développement et justifier toute différence observée.

Les produits de dégradation observés dans les études de stabilité effectuées aux conditions d'entreposage recommandées doivent être caractérisés lorsque les seuils de caractérisation, soit 1 pour 100, sont atteints ou dépassés. Lorsqu'il n'est pas possible d'identifier un produit de dégradation, il faut joindre à la présentation un résumé des essais en laboratoire infructueux.

Il n'est généralement pas nécessaire d'identifier les produits de dégradation présents à des concentrations inférieures à celles indiquées. Toutefois, il faut tenter d'identifier ceux soupçonnés d'être exceptionnellement actifs ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants à des concentrations inférieures à celles indiquées.

2.3 Contenu en impuretés des lots

Il faut fournir des résultats d'analyse sous forme de tableau pour tous les lots appropriés de nouveaux produits utilisés pour les essais cliniques, les essais d'innocuité et de stabilité, ainsi que pour des lots représentatifs du procédé selon l'échelle commerciale. Étant donné que la méthode d'analyse de la dégradation peut se révéler un outil important pour contrôler la qualité de la fabrication ainsi que pour établir la date de péremption du médicament, le seuil d'analyse doit être inférieur au seuil de caractérisation. La valeur cible recommandée pour le seuil de déclaration (en pourcentage de la substance pharmaceutique active) est de 0.3 pour cent. On peut proposer un seuil de déclaration plus élevé, avec justification à l'appui, uniquement lorsque le seuil de déclaration cible ne peut être atteint.

De plus, lorsque la méthode d'analyse révèle la présence d'impuretés, outre les produits de dégradation, (p. ex. des impuretés provenant de la synthèse de la substance pharmaceutique active), il faut justifier l'origine de ces impuretés. Il faut fournir des chromatogrammes ou des données équivalentes (si d'autres méthodes sont utilisées) sur des lots représentatifs, y compris des données d'études de stabilité accélérée et de stabilité à long terme. La méthode doit au moins

pouvoir mesurer au niveau du seuil de déclaration, et les chromatogrammes doivent montrer l'endroit où migrent chacun des produits de dégradation et chacune des impuretés de la nouvelle substance médicamenteuse.

L'information suivante doit être fournie:

- le numéro, la teneur et la taille du lot
- la date de fabrication
- le lieu de fabrication
- le procédé de fabrication, le cas échéant
- l'emballage primaire et le dispositif de fermeture
- la teneur individuelle de chacun des produits de dégradation et la teneur totale des produits de dégradation
- l'utilisation du lot
- la référence à la méthode ou aux méthodes d'analyse utilisée
- le numéro de lot de la substance médicamenteuse utilisée dans le produit fini
- les conditions d'entreposage

2.4 Les valeurs limites pour les impuretés dans les spécifications

Les spécifications d'un nouveau produit médicamenteux vétérinaire doivent comprendre des valeurs limites pour les produits de dégradation susceptibles d'être présents dans les conditions d'entreposage 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 en laboratoire. Les spécifications doivent être établies à partir de la qualification des produits de dégradation, des résultats de stabilité, de la date de péremption estimée et des conditions d'entreposage recommandées pour le nouveau produit, avec une latitude suffisante pour tenir compte d'une variation normale des conditions de fabrication, d'analyse et de stabilité. Les spécifications du médicament doivent comprendre, le cas échéant, des valeurs limites pour:

- chaque produit de dégradation connu
- tout produit de dégradation inconnu à une concentration inférieure au seuil de déclaration, soit 1%.
- le total des produits de dégradation.

Bien qu'une certaine variation soit prévisible, une variation importante des profils de dégradation d'un lot à l'autre peut indiquer que le procédé de fabrication du nouveau produit médicamenteux vétérinaire n'est pas adéquatement validé et contrôlé. Il faut expliquer les raisons pour lesquelles les impuretés figurent ou non dans les spécifications et joindre une discussion des profils d'impuretés obtenus dans le cadre des études d'innocuité et des études cliniques, ainsi qu'une étude du profil des impuretés du produit fabriqué selon le procédé à l'échelle commerciale.

2.5 Qualification des impuretés

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 le choix des limites pour le produit de dégradation en se fondant sur des données d'innocuité. Le niveau de tout produit de dégradation présent dans un nouveau produit médicamenteux vétérinaire qui a été correctement mis à l'épreuve au cours d'études sur l'innocuité ou d'études cliniques est considéré comme qualifié. Par

conséquent, il est utile d'inclure toutes les données disponibles sur le niveau réel des produits de dégradation dans les lots appropriés utilisés dans les études sur l'innocuité et/ou les études cliniques. Les produits de dégradation qui sont aussi des métabolites importants que l'on retrouve dans des essais sur l'animal et (ou) chez l'humain ne requièrent aucune autre qualification. Il est possible de justifier une concentration d'un produit de dégradation supérieure à celle administrée dans les études sur l'innocuité. La justification doit tenir compte des facteurs tels que la quantité de produit de dégradation administrée dans des études sur l'innocuité ou des études cliniques antérieures qui s'est révélée sans danger; la variation du pourcentage du produit de dégradation et, selon le cas, d'autres facteurs liés à l'innocuité.

Si l'on ne dispose pas des données nécessaires à la qualification de la teneur d'un produit de dégradation spécifié que l'on propose, il peut s'avérer nécessaire de faire des études en vue de les recueillir (voir l'ANNEXE II) si les seuils de qualification habituels, soit 1.0% ,sont atteints ou dépassés. Des seuils plus élevés ou plus bas pour la qualification de produits de dégradation peuvent être justifiés pour des produits finis donnés, selon les données scientifiques et les risques potentiels que présente le médicament, 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 produits médicamenteux vétérinaires ou classes thérapeutiques ont été associés à des réactions indésirables chez les animaux et/ou les humains. Dans de tels cas, il peut être bon d'adopter un seuil plus bas. À l'inverse, selon les mêmes critères, un seuil de qualification plus élevé peut être approprié pour certains produits lorsque les craintes quant à l'innocuité sont moindres que d'habitude pour des paramètres semblables (p. ex. l'espèce animale, les effets liés à la classe thérapeutique et les aspects cliniques).

Dans des circonstances exceptionnelles, des facteurs techniques (p. ex. capacité de production, faible ratio substance médicamenteuse/excipient, utilisation d'excipients qui sont également des produits bruts d'origine animale ou végétale) peuvent entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit de justifier le choix d'autres seuils. Les suggestions en ce sens sont étudiées au cas par cas.

L'organigramme décisionnel pour les études sur l'innocuité (Voir la directive sur la Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires et l'ANNEXE II) fait état des éléments à prendre en considération pour la qualification des impuretés lorsque le seuil de 1.0% est atteint ou dépassé. Ou bien, s'il existe dans des publications scientifiques des données pertinentes, on peut présenter ces données pour étayer la qualification d'un produit de dégradation. Si aucune de ces deux situations ne se présente, on devra procéder à des études supplémentaires d'innocuité. Les études nécessaires à la qualification d'un produit de dégradation dépendront d'un certain nombre de facteurs, dont l'espèce animale, la dose quotidienne, la voie d'administration et la durée du traitement. De façon générale, ces études sont réalisées sur le produit fini ou avec la substance médicamenteuse contenant les produits de dégradation sous examen, bien que des études sur des produits de dégradation isolés puissent être jugées acceptables.

2.6 Nouvelles impuretés

Au cours des études de développement d'un nouveau produit, le profil de dégradation qualitatif du nouveau produit médicamenteux vétérinaire peut changer et donner lieu à de nouveaux produits de dégradation dépassant les seuils de caractérisation et/ou de qualification. Dans un tel cas, il faut caractériser et/ou qualifier ces nouveaux produits de dégradation. Dans le cas de

changements de cet ordre, il faut envisager la qualification du niveau de l'impureté, à moins qu'il se situe sous les valeurs seuils, soit 1.0%.

Lorsque la concentration d'un nouveau produit de dégradation atteint ou dépasse le seuil, il faut se référer à l'organigramme décisionnel pour les études de l'innocuité. Ces études doivent permettre la comparaison entre le produit fini ou la substance médicamenteuse contenant une concentration représentative du produit de dégradation et un produit qualifié antérieurement, bien que des essais sur les produits de dégradation isolés puissent également être jugés acceptables (ces études n'ont pas toujours une pertinence clinique).

3. GLOSSAIRE

<u>Études de développement:</u>	Études en vue d'augmenter l'échelle de production et d'optimiser et valider le procédé de fabrication du produit fini.
<u>Impureté:</u>	Tout constituant du médicament qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse ou un excipient dans le produit fini.
<u>Impureté toxique:</u>	Impureté ayant une activité biologique indésirable et importante.
<u>Impureté connue:</u>	Impureté dont on connaît les caractéristiques structurales.
<u>Nouvelle substance médicamenteuse:</u>	Substance médicamenteuse désignée qui n'a jamais été approuvée dans 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.
<u>Produit de dégradation:</u>	Molécule résultant d'une modification chimique de la molécule médicamenteuse qui se produit avec le temps ou par suite de l'action, notamment, de la lumière, de la température, du pH, de l'eau ou d'une réaction avec un excipient et/ou l'emballage primaire ou la fermeture (également appelé produit de décomposition).
<u>Produit de dégradation éventuel:</u>	Impureté qui pourrait théoriquement apparaître pendant ou après la fabrication ou l'entreposage du produit fini . Elle peut être présente ou non dans la substance médicamenteuse ou le produit fini.
<u>Produit de dégradation inconnu:</u>	Impureté définie uniquement par les propriétés mises en évidence par l'analyse qualitative (p. ex. temps de rétention chromatographique).
<u>Produit de dégradation spécifié:</u>	Produit de dégradation connu ou non que l'on choisit d'inclure dans les spécifications du nouveau médicament, qui est spécifiquement mentionné et assorti de valeurs limites afin que l'innocuité et la qualité du nouveau produit soient garanties.
<u>Produit de réaction:</u>	Produit issu de la réaction d'une substance médicamenteuse avec un excipient du produit fini ou encore son emballage primaire et/ou sa fermeture.

Profil de dégradation:

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

Profil des impuretés:

Description des impuretés connues et inconnues qui sont présentes dans un produit fini.

Qualification:

Collecte et évaluation de données établissant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).

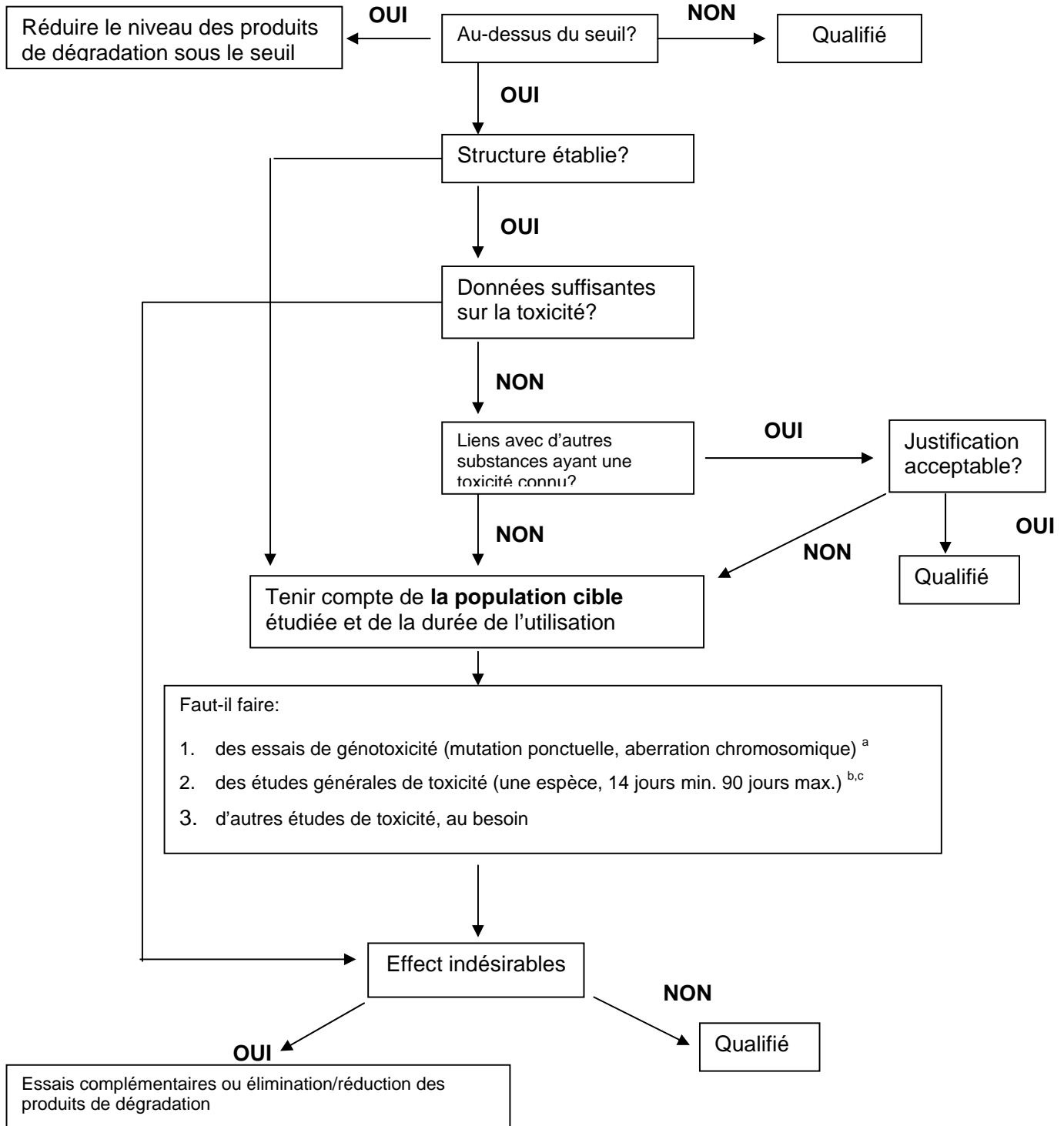
Renseignements sur l'innocuité:

Ensemble des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).

10. ANNEX I: SOMMAIRE DES SEUILS

Seuil d'identification :	1 pour cent.
Seuil de déclaration :	0,3 pour cent
Seuil de qualification :	1 pour cent

11. ATTACHMENT II: ORGANIGRAMME DÉCISIONNEL POUR LES ÉTUDES D'INNOCUITÉ



- a. Si nécessaire, 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, comme il est indiqué dans les directives de la CIH « S2A : Essais réglementaires de génotoxicité des produits pharmaceutiques : Aspects particuliers » et « B: Génotoxicité: Batterie d'épreuves normalisées pour l'évaluation de la génotoxicité ».
- 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 de données pertinentes, et l'étude devrait être réalisée sur l'espèce la plus susceptible de permettre la mise en évidence de la toxicité de l'impureté. En général, une durée minimum de 14 jours et maximum de 90 jours sont acceptables.
- c. Dans certains cas, des études à dose unique peuvent être acceptables, notamment dans le cas des médicaments administrés en une seule dose et lorsque les études sont effectuées sur une impureté isolée. Si des études à doses répétées sont souhaitables, une durée maximum de 90 jours est acceptable.