

Programme des produits
thérapeutiques
Holland Cross, tour "B"
6ième étage, 1600, rue Scott
Localisateur d'adresse # 3106B
Ottawa (Ontario)
K1A 1B6

Le 5 janvier 2001

00-022599

Aux Associations :

J'ai le plaisir de vous informer de la publication de la ligne directrice de l' *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*/Programme des produits thérapeutiques, intitulée, **Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie**, ICH thème Q5C.

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, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Le Programme 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 PPT 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 le PPT auront préséance.

.../2

Le PPT 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 PPT.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet du Programme des produits thérapeutiques (PPT) (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Pour accéder à la liste des "copies papier" des lignes directrices du Programme des produits thérapeutiques disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des directives (publiés sur le site Internet du PPT), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications¹.

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

Directeur
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Programme des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble LCDC, Pré Tunney, L.A. 0603D
OTTAWA, Ontario K1A 1B9
Téléphone : (613) 957-8064
Télécopieur : (613) 957-6302

Sincèrement vôtre,

Original signé par :

Robert G. Peterson, MD, PhD, MPH
Directeur général

Pièce jointe

¹

Tel: (613) 954-6466; courrier électronique:
publications_coordinator@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Qualité des produits issus de la biotechnologie:
Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus
de la biotechnologie
ICH thème Q5C

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	1999/12/16
Date mis en vigueur par PPT	2001/01/05

Programme des produits thérapeutiques



Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

Programme des produits thérapeutiques

**LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES
(Web-PT)**

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 du programme des produits thérapeutiques

à

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

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: Quality of Biotechnological Products:
Stability Testing of Biotechnological / Biological Products

N° de catalogue H42-2/67-20-2000F
ISBN 0-662-29197-2

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, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) 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 du Programme.

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 du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de 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 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 le Programme 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 d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

1.	PRÉAMBULE	<u>1</u>
2.	PORTÉE DE L'ANNEXE	<u>1</u>
3.	TERMINOLOGIE	<u>2</u>
4.	SELECTION DES LOTS	<u>2</u>
4.1.	Substance médicamenteuse (matériel en vrac)	<u>2</u>
4.2.	Produits intermédiaires	<u>3</u>
4.3.	Produit médicamenteux (produit dans son contenant final)	<u>3</u>
4.4.	Sélection des échantillons	<u>4</u>
5.	PROFIL INDICATEUR DE STABILITÉ	<u>5</u>
5.1.	Protocole	<u>5</u>
5.2.	Puissance	<u>5</u>
5.3.	Pureté et caractérisation moléculaire	<u>6</u>
5.4.	Autres caractéristiques du produit	<u>7</u>
6.	CONDITIONS D'ENTREPOSAGE	<u>8</u>
6.1.	Température	<u>8</u>
6.2.	Humidité	<u>8</u>
6.3.	Vieillessement accéléré et facteurs de stress	<u>8</u>
6.4.	Lumière	<u>9</u>
6.5.	Contenant et dispositif de fermeture	<u>9</u>
6.6.	Stabilité d'un produit lyophilisé après sa reconstitution	<u>10</u>
7.	FRÉQUENCE DES TESTS	<u>10</u>
8.	SPÉCIFICATIONS	<u>11</u>
9.	ÉTIQUETAGE	<u>11</u>
10.	GLOSSAIRE	<u>11</u>

1. PRÉAMBULE

Les recommandations formulées dans la ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH intitulée « Essais de stabilité des nouvelles substances et produits médicamenteux » (27 octobre 1993) s'appliquent en général aux produits biologiques ou issus de la biotechnologie. Ceux-ci ont toutefois des propriétés particulières dont il convient de tenir compte dans un programme de stabilité destiné à vérifier leur stabilité durant la période d'entreposage proposée. Dans le cas de ces produits où les composantes actives sont typiquement des protéines et/ou des polypeptides, le maintien de leur conformation moléculaire et, dès lors, de leur activité biologique, dépend de liaisons covalentes et de liaisons non covalentes. Les produits biologiques ou issus de la biotechnologie sont particulièrement sensibles aux facteurs de l'environnement tels que les changements de température, l'oxydation, la lumière, la teneur en ions et le cisaillement ("shearing"). Des conditions d'entreposage strictes sont habituellement nécessaires pour préserver leur activité biologique et empêcher leur dégradation.

L'évaluation de la stabilité peut nécessiter des méthodes d'analyse complexes. Les essais pour l'activité biologique, lorsqu'il y a lieu, doivent être inclus dans les études de stabilité. En outre, dans la mesure où la pureté et les caractéristiques moléculaires du produit le permettent, on doit analyser la molécule et quantifier les produits de dégradation par des épreuves physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées.

Le requérant doit recueillir les données nécessaires pour étayer ses allégations relativement à la stabilité de ses produits biologiques ou issus de la biotechnologie et ce, en tenant compte des considérations abordées plus haut de même que des nombreux facteurs externes susceptibles d'influer sur la puissance, la pureté ou la qualité de son produit. Les données de base destinées à justifier la période d'entreposage recommandée pour une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux doivent être obtenues par des épreuves de stabilité à long terme en temps réel et en conditions réelles. Il est donc essentiel d'avoir un bon programme d'évaluation de la stabilité à long terme pour mettre au point un produit destiné au commerce. Le présent document porte sur les analyses que doit comprendre l'évaluation de stabilité à joindre au dossier d'une demande de mise en marché. Il est entendu que durant l'évaluation d'une demande, les données relatives à la stabilité du produit considéré peuvent être mises à jour régulièrement.

2. PORTÉE DE L'ANNEXE

Les recommandations formulées dans la présente annexe concernent les protéines et les polypeptides bien caractérisés ainsi que les produits qui en dérivent ou dont ils font partie et qui sont isolés de tissus, de liquides biologiques, de cultures cellulaires, ou qui sont fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Ainsi le présent document concerne donc la

production et la présentation des données de stabilité pour des produits tels que les cytokines (interférons, interleukines, facteurs stimulant les colonies, facteurs de nécrose de tumeurs), les érythropoïétines, les activateurs de plasminogène, les facteurs plasmatiques, les hormones et les facteurs de croissance, les insulines, les anticorps monoclonaux et les vaccins composés de protéines ou de polypeptides bien caractérisés. Les recommandations formulées ci-après peuvent aussi s'appliquer à d'autres types de produits tels que les vaccins classiques, après consultation auprès des autorités réglementaires concernées. Cette ligne directrice ne s'applique pas aux antibiotiques, aux extraits d'allergènes, aux héparines, aux vitamines, au sang entier ou aux éléments figurés du sang.

3. TERMINOLOGIE

La terminologie de base employée dans la présente annexe est définie dans le « Glossaire » de la directive tripartite de l'ICH intitulée « Essai de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses » (27 octobre 1993). Toutefois, comme la terminologie habituelle des fabricants de produits biologiques ou issus de la biotechnologie est parfois différente, nous indiquons entre parenthèses les équivalents pour faciliter la lecture. Enfin, dans un glossaire complémentaire, nous définissons certains des termes employés dans le domaine de la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie.

4. SELECTION DES LOTS

4.1. Substance médicamenteuse (matériel en vrac)

Lorsque le matériel en vrac n'est pas immédiatement utilisé pour la formulation et les étapes finales de fabrication du produit fini, des données de stabilité doivent porter sur au moins trois lots dont la fabrication et l'entreposage sont représentatifs de l'échelle réelle de production. Si la période d'entreposage proposée dépasse six mois, les résultats de l'évaluation de stabilité à présenter avec la demande doivent s'étendre sur au moins six mois. Pour les substances médicamenteuses dont la période d'entreposage proposée est inférieure à six mois, la quantité minimale de données de stabilité qui doivent accompagner la demande d'autorisation de mise en marché doit être établie dans chaque cas. Le fabricant peut aussi présenter avec sa demande aux autorités réglementaires, des données sur les lots de substance médicamenteuse fabriqués à l'échelle pilote au moyen de procédés de fermentation et de purification d'échelle réduite, et s'engager à soumettre les trois premiers lots de fabrication à l'échelle réelle de production à une évaluation de la stabilité à long terme, lorsque l'autorisation aura été accordée.

Les lots de la substance médicamenteuse soumis à l'évaluation de la stabilité doivent être représentatifs de la qualité du produit utilisé dans les études précliniques et cliniques ainsi que du produit qui sera fabriqué à l'échelle réelle de production. En outre, les méthodes de fabrication et d'entreposage de la substance médicamenteuse (matériel en vrac) fabriquée à l'échelle pilote doivent être représentatives des procédés devant être utilisés pour la fabrication à l'échelle réelle de production.

La substance médicamenteuse soumise à l'évaluation de la stabilité doit aussi être conservée dans des contenants représentatifs de ceux qui seront utilisés pour le produit fabriqué à l'échelle réelle de production. Les contenants de capacité réduite peuvent être acceptés pour les essais de stabilité de substances médicamenteuses, à la condition qu'ils soient fabriqués du même matériau et possèdent le même type de contenant et dispositif de fermeture que ceux devant être utilisés pour le produit fabriqué à l'échelle réelle de production.

4.2. Produits intermédiaires

Durant la fabrication de produits biologiques ou issus de la biotechnologie, la qualité et la vérification de certains produits intermédiaires peuvent avoir une influence déterminante sur la production du produit fini. En général le fabricant doit indiquer les intermédiaires et produire des données maison ainsi que les limites du procédé qui assurent leur stabilité dans des limites du procédé utilisé. Quoique les données recueillies durant la fabrication à l'échelle pilote soient admissibles, le fabricant doit s'assurer qu'elles sont également valables lorsque le procédé est utilisé à l'échelle réelle de production.

4.3 Produit médicamenteux (produit dans son contenant final)

L'information concernant la stabilité du produit dans son contenant final doit porter sur au moins trois lots représentatifs de celui qui sera utilisé à l'échelle réelle de production. Autant que possible, les lots du produit dans son contenant final soumis à l'évaluation de la stabilité doivent avoir été fabriqués avec du matériel en vrac provenant de différents lots. Si la période d'entreposage proposée dépasse six mois, les résultats de l'évaluation de stabilité à présenter avec la demande d'homologation doivent couvrir une période d'au moins six mois. Pour les produits médicamenteux dont la période d'entreposage est inférieure à six mois, la quantité minimale de données de stabilité qui doivent accompagner la demande initiale est fixée dans chaque cas. La date de péremption sera déterminée d'après les données fournies à l'appui de la demande. Comme cette date dépend des valeurs obtenues sous des conditions de temps et de température réelles, les données concernant la stabilité doivent être régulièrement mises à jour

durant l'examen de la demande. La qualité du produit dans son contenant final mis en examen de stabilité doit représenter fidèlement celle du matériel utilisé pour les études précliniques et cliniques. Le fabricant peut aussi présenter avec sa demande des données sur les lots de produits médicamenteux fabriqués à l'échelle pilote et s'engager à soumettre les trois premiers lots fabriqués à l'échelle réelle de production à une évaluation de la stabilité à long terme lorsque l'autorisation aura été accordée. Lorsque les lots issus d'une usine pilote ont été soumis afin d'établir la date de péremption et dans le cas où le produit ne rencontre pas les objectifs de stabilité jusqu'à la date de péremption lorsque fabriqué à l'échelle réelle de production, ou n'est pas représentatif du matériel utilisé dans les essais précliniques et cliniques, le répondant doit aviser les autorités réglementaires appropriées afin de discuter d'un plan d'action qui soit acceptable.

4.4 Sélection des échantillons

Lorsqu'un produit doit être distribué en lots de volumes différents (p.ex. 1 millilitre (mL), 2 mL ou 10 mL), de nombres d'unités différentes (p. ex. 10 unités, 20 unités ou 50 unités), ou de masses différentes (p. ex. 1 milligramme (mg), 2 mg ou 5 mg), le choix des échantillons peut se faire soit en utilisant un système de matrice et/ou par regroupement.

Le système de matrice est le plan statistique d'une étude de stabilité à partir duquel différentes portions d'échantillons sont testées à des points d'échantillonnage différents; il ne doit être utilisé que lorsque la documentation appropriée est disponible pour confirmer que la stabilité des échantillons soumis est comparable à la stabilité de tous les échantillons. Les différences dans les échantillons du même produit médicamenteux doivent être identifiées par exemple pour couvrir différents lots, différentes concentrations, différentes dimensions du même dispositif de fermeture et possiblement, dans certains cas, différents systèmes de contenants et dispositifs de fermeture. Un système de matrice ne doit pas être utilisé si les échantillons présentent des différences susceptibles d'influer sur la stabilité du produit, par exemple, des différences de concentrations et de contenants/dispositifs de fermeture, et pour lesquelles il est impossible de confirmer que le produit réagisse de la même manière durant l'entreposage.

Lorsque le produit se présente à la même concentration et exactement dans le même type de contenant, avec le même dispositif de fermeture, mais que des contenants d'au moins 3 formats différents sont utilisés, il est permis au fabricant de placer seulement le plus petit et le plus grand contenant dans le programme de vérification de la stabilité: la sélection porte alors sur les deux bornes de l'intervalle. Un tel mode de sélection, par regroupement, suppose que la stabilité des

échantillons compris dans la portion intermédiaire de l'intervalle est représentée par celle des échantillons des deux bornes. Dans certains cas, il peut être nécessaire de présenter des données pour démontrer que tous les échantillons sont adéquatement représentés par les valeurs obtenues pour les deux bornes extrêmes.

5. PROFIL INDICATEUR DE STABILITÉ

Il n'existe pas vraiment d'épreuve ou de paramètre unique qui permet de donner un profil des caractéristiques de stabilité d'un produit biologique ou issus de la biotechnologie. Par conséquent, le fabricant doit présenter un profil indicateur garantissant que les éventuels changements d'identité, de pureté et de puissance du produit seront détectés.

Au moment de présenter sa demande, le fabricant doit avoir validé les méthodes qu'il a utilisées pour l'établissement du profil indicateur, et les résultats doivent être mis à la disposition des autorités réglementaires. La nature des épreuves utilisées sera spécifique au produit. Les caractéristiques mentionnées ci-après, bien qu'elles ne soient pas les seules à entrer en considération, sont généralement nécessaires pour démontrer de façon satisfaisante la stabilité d'un produit.

5.1 Protocole

Le dossier de la demande d'autorisation de mise en marché doit comprendre une description détaillée du protocole de l'évaluation de la stabilité de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, qui doit étayer les recommandations concernant les conditions d'entreposage et la date de péremption proposée. Le protocole doit fournir toute l'information nécessaire pour démontrer la stabilité du produit biologique ou issus de la biotechnologie jusqu'à la date de péremption proposée incluant par exemple, des spécifications et des fréquences de contrôle bien définies. Les méthodes statistiques à utiliser sont décrites dans la directive tripartite sur la stabilité.

5.2 Puissance

Lorsque l'usage auquel doit servir un produit donné est lié à une activité biologique définissable et mesurable, l'évaluation de la puissance du produit doit faire partie des études de stabilité. Pour les fins de la vérification de la stabilité des produits visés par la présente directive, la puissance est la propriété que possède le produit à produire l'effet qu'il est censé produire. On l'évalue en mesurant une des caractéristiques du produit au moyen d'une méthode quantitative appropriée.

En général, la comparaison des valeurs de puissance obtenues entre différents laboratoires pour des produits biologiques ou issus de la biotechnologie n'est significative que si les résultats sont exprimés en fonction d'une substance de référence appropriée. À ces fins, l'épreuve doit inclure une substance de référence calibrée directement ou indirectement au moyen de l'étalon national ou international correspondant.

L'évaluation de la puissance doit être effectuée à une fréquence adéquate, indiquée dans le protocole, et les résultats doivent être exprimés en unités de mesure d'activité biologique calibrée autant que possible au moyen d'un étalon reconnu au niveau national ou international. S'il n'existe pas d'étalon de référence national ou international, les résultats peuvent être présentés en unités de mesure maison, établies au moyen d'une substance de référence caractérisée.

La puissance de certains produits biologiques ou issus de la biotechnologie résulte de la conjugaison de l'ingrédient actif (ou des ingrédients actifs) avec une autre substance, ou de sa liaison à un adjuvant. Il faut étudier la dissociation de l'ingrédient actif de son transporteur en conditions réelles de temps et de température (y compris les conditions auxquelles sera soumis le produit durant le transport). L'évaluation de la stabilité de ce genre de produits peut être difficile car, dans certains cas, les épreuves *in vitro* pour évaluer l'activité biologique et la caractérisation physicochimique physico-chimiques sont impossibles à réaliser ou donnent des résultats inexacts. Il convient alors de pallier aux insuffisances de l'évaluation *in vitro* en recourant à d'autres stratégies (p. ex. la réalisation de l'épreuve sur le produit avant qu'il soit conjugué ou lié, l'évaluation de la libération du composé actif par la seconde moitié, les épreuves *in vivo*) ou en utilisant une épreuve de substitution appropriée.

5.3 Pureté et caractérisation moléculaire

Dans le contexte de l'évaluation de la stabilité des produits visés par la présente directive, le terme pureté a un sens relatif. En raison de la glycosylation, de la déamidation et d'autres phénomènes susceptibles de donner lieu à des hétérogénéités, il est extrêmement difficile de déterminer le degré de pureté absolue d'un produit biologique ou issu de la biotechnologie. En général, il faut évaluer la pureté en utilisant plusieurs méthodes et le degré de pureté mesuré dépend de la méthode utilisée. Pour les besoins de l'évaluation de la stabilité, les méthodes utilisées pour déterminer la pureté du produit doivent permettre la détection de produits de dégradation.

Il faut indiquer le degré de pureté du produit évalué ainsi que les quantités individuelles et totales de produits de dégradation qu'il contient et, autant que possible, fournir de l'information à l'appui. Les concentrations limites acceptables des produits de dégradation doivent être établies à partir du profil analytique de lots de substance médicamenteuse et de produit médicamenteux utilisés pour les études précliniques et cliniques.

En choisissant les méthodes d'analyse physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées, il devrait être possible de caractériser en profondeur la substance médicamenteuse et/ou le produit médicamenteux (p. ex. poids moléculaire, charge, hydrophobicité) et de détecter avec exactitude la dégradation survenue par déamidation, oxydation, sulfoxydation, agrégation ou fragmentation durant la période d'entreposage. À cette fin, on peut utiliser, par exemple, une méthode électrophorétique (électrophorèse SDS-PAGE, immunoélectrophorèse, transfert Western, isoélectrofocalisation), la chromatographie à haute résolution (p. ex.: chromatographie en phase inversée, par filtration sur gel, sur résine d'échange d'ions, d'affinité) et la cartographie peptidique.

Si durant l'évaluation de la stabilité à long terme, l'évaluation avec vieillissement accéléré et/ou l'évaluation avec facteurs de stress des changements qualitatifs ou quantitatifs importants sont détectés, lesquels dénotent la formation de produits de dégradation, il faut penser aux risques potentiels associés au produit évalué et veiller à ce que les produits de dégradation soient caractérisés et dosés dans le cadre de l'évaluation de la stabilité à long terme. Il faut aussi proposer des valeurs limites acceptables et justifier le choix préconisé, en tenant compte des concentrations mesurées dans le matériel utilisé pour les études précliniques et cliniques.

Pour les substances qui ne peuvent être caractérisées adéquatement ou des produits dont le degré de pureté ne peut être déterminé par des méthodes analytiques courantes, le fabricant doit proposer des méthodes d'analyse différentes en justifiant son choix.

5.4 Autres caractéristiques du produit

Les caractéristiques énumérées ci après, quoiqu'elles ne s'appliquent pas expressément aux produits biologiques ou issus de la biotechnologie, doivent être surveillées et rapportées au produit médicamenteux dans son contenant final.

Aspect visuel du produit (couleur et opacité pour les solutions et les suspensions, couleur, texture et délai de dissolution des poudres), particules visibles dans les solutions ou après la reconstitution des poudres ou les pastilles lyophilisées, pH et humidité des poudres et produits lyophilisés.

Essais de stérilité ou autre méthode alternative (p. ex. l'intégrité du contenant et du dispositif de fermeture) à effectuer au moins au début et à la fin de la période d'entreposage proposée.

Certains additifs (p. ex. les agents stabilisants, les agents de conservation) ou excipients peuvent se dégrader pendant la durée de conservation du produit médicamenteux. Si durant les évaluations préliminaires, on relève des signes, si minimes soient-ils, que la dégradation ou la réaction de ces matériaux avec le produit puisse altérer la qualité du produit médicamenteux, il peut être nécessaire de surveiller ces composants pendant la durée du programme d'évaluation de la stabilité.

Comme le contenant et le dispositif de fermeture peuvent avoir des effets nuisibles sur le produit, il convient de les évaluer avec soin (voir ci-dessous).

6. CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

6.1 Température

Comme la température d'entreposage est très précise pour la plupart des produits biologiques ou issus de la biotechnologie finis, l'évaluation de la stabilité en conditions réelles de temps et de température peut être limitée à la température de conservation proposée.

6.2 Humidité

En général, les produits biologiques ou issus de la biotechnologie sont distribués dans des contenants à l'épreuve de l'humidité. Lorsqu'il est possible de démontrer que les contenants et les conditions d'entreposage proposés suffisent à protéger le produit de l'humidité et de la dessiccation on peut habituellement omettre l'évaluation de la stabilité à différents degrés d'humidité relative. Si les contenants utilisés ne sont pas à l'épreuve de l'humidité ou de la dessiccation, des données démontrant la stabilité du produit dans de telles conditions doivent être fournies.

6.3 Vieillesse accéléré et facteurs de stress

Comme nous l'avons déjà signalé, la date de péremption doit être déterminée d'après les résultats des évaluations en conditions réelles de temps et de température. Toutefois, nous suggérons fortement d'évaluer la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux en condition de vieillissement accéléré et sous l'influence de facteurs de stress. L'évaluation en condition de

vieillissement accéléré peut apporter des renseignements utiles pour déterminer la date de péremption, pour le développement ultérieur du produit (p. ex. évaluation préliminaire de changements tels que la modification de la formulation, la mise en production à plus grande échelle), pour la validation des méthodes d'analyse utilisées dans l'évaluation de la stabilité, ou pour établir le profil de dégradation de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux. Quant à l'évaluation avec facteurs de stress, elle peut apporter des données utiles pour déterminer si l'exposition accidentelle à des conditions autres que celles recommandées (p. ex. durant le transport) peut avoir des effets nuisibles sur le produit et permettre d'identifier les paramètres les plus appropriés comme indicateurs de la stabilité du produit. L'étude des effets de l'exposition de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux à des conditions extrêmes peut aider à mettre en évidence des modes de dégradation; le cas échéant, il faut déterminer si les mêmes changements se produisent dans les conditions d'entreposage proposées. Les évaluations avec vieillissement accéléré et en conditions de stress sont décrites dans la directive tripartite sur la stabilité, mais le répondant doit noter que ces conditions particulières peuvent ne pas être appropriées pour les produits biologiques ou issus de la biotechnologie. Ces conditions doivent être choisies avec soin en fonction du produit évalué.

6.4 Lumière

Sur ce point, l'évaluation dépend du produit; le fabricant doit s'adresser aux autorités réglementaires appropriées pour connaître la marche à suivre.

6.5 Contenant et dispositif de fermeture

La qualité du produit peut être modifiée si des interactions surviennent entre le produit biologique ou issus de la biotechnologie et le contenant/ dispositif de fermeture. Dans le cas des produits liquides (autres que les liquides en ampoules scellées) pour lesquels l'absence d'interactions ne peut être exclue, il faut évaluer la stabilité d'échantillons placés à l'endroit, à l'envers ou à l'horizontale (pour que le liquide soit en contact avec le dispositif de fermeture) pour voir si ce dispositif influe sur la qualité du produit. Il faut fournir des données sur tous les contenants et dispositifs de fermeture qui seront disponibles sur le marché.

En plus de fournir les données habituelles sur les contenants à dose unique classiques, le fabricant doit démontrer que le dispositif de fermeture des contenants à doses multiples peut supporter les insertions et retraits répétés sans que la puissance, la pureté ou la qualité du produit n'en soient modifiées pour la période maximale indiquée dans le mode d'emploi, sur le contenant, l'emballage et/ou la notice jointe au produit. L'information fournie sur ces éléments d'emballage doit être conforme aux exigences nationales ou régionales en la matière.

6.6 Stabilité d'un produit lyophilisé après sa reconstitution

La stabilité des produits lyophilisés reconstitués doit être démontrée dans les conditions et pour la période de conservation maximale indiquées sur le contenant, l'emballage et/ou la notice jointe au produit. L'information fournie sur ces éléments d'emballage doit être conforme aux exigences nationales ou régionales en la matière.

7. FRÉQUENCE DES TESTS

La durée maximale d'entreposage des produits biologiques ou issus de la biotechnologie peut varier de quelques jours à plusieurs années. On comprendra donc qu'il est difficile de préciser la durée de l'évaluation de la stabilité et la fréquence des contrôles dans une directive uniformément applicable à tous les types de produits biologiques ou issus de la biotechnologie. À quelques exceptions près, toutefois, la durée maximale de conservation des produits existants et à venir est comprise entre six mois et cinq ans. Par conséquent, la directive a été formulée en fonction de cette plage de durées de conservation; on tient ainsi compte du fait que la dégradation de ces produits n'est pas nécessairement déterminée par les mêmes facteurs durant différents intervalles d'une longue période d'entreposage.

Lorsque la période maximale d'entreposage proposée est d'un an ou moins, la stabilité en temps réel doit être évaluée tous les mois pendant les 3 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. Lorsque la période maximale d'entreposage proposée est supérieure à un an, la stabilité du produit doit être évaluée à tous les trois mois la première année, aux six mois la deuxième année, puis une fois l'an par la suite.

Les fréquences d'évaluation énumérées ci-dessus sont indiquées au stade de la pré-autorisation ou de la pré-homologation, mais une fréquence moindre peut suffire une fois le produit autorisé ou homologué, lorsque les données de stabilité indiquent qu'il est suffisamment stable. Si l'évaluation indique que le produit demeure stable, le répondant est encouragé à soumettre un protocole expliquant les raisons pour lesquelles certaines fréquence d'évaluation peuvent être éliminées (p. ex. l'intervalle du neuf mois) pour les études de stabilité long terme, une fois le produit autorisé ou homologué.

8. SPÉCIFICATIONS

Même si les produits biologiques ou issus de la biotechnologie peuvent perdre une bonne partie de leur activité, subir des changements physico-chimiques importants et se dégrader considérablement durant leur entreposage, la réglementation internationale et nationale ne nous éclaire pas beaucoup pour définir des spécifications touchant expressément le début et la fin de la période d'entreposage. Des recommandations pour les pertes d'activité optimales acceptables, les valeurs limites pour des changements physico-chimiques ou de dégradation durant la période de conservation proposée n'ont pas été adoptées pour des groupes ou des types de produits de ces catégories mais sont considérées sur une base individuelle. Chaque produit doit rester conforme aux spécifications dans les limites reconnues en matière de sécurité, de pureté et de puissance durant la période de conservation proposée. Ces spécifications et ces limites doivent être définies en considération de toute l'information recueillie et au moyen des méthodes statistiques appropriées. Si les spécifications applicables au début et à la fin de la période de conservation diffèrent, des données suffisantes doivent démontrer que la performance clinique du produit n'est pas modifiée, comme il est expliqué dans la directive tripartite sur la stabilité.

9. ÉTIQUETAGE

Les températures de conservation recommandées pour la plupart des substances médicamenteuses et produits médicamenteux biologiques ou issus de la biotechnologie sont très précises. Des recommandations spécifiques doivent être formulées, surtout pour les substances médicamenteuses et les produits médicamenteux qui ne supportent pas la congélation. Ces recommandations et, s'il y a lieu, les autres recommandations pour protéger le produit de la lumière et/ou de l'humidité, doivent figurer sur le contenant, sur l'emballage ou sur la notice jointe au produit. L'information fournie doit être conforme aux exigences nationales ou régionales applicables.

10. GLOSSAIRE

Produit conjugué

Un produit conjugué se compose d'un ingrédient actif (par exemple un peptide ou un glucide) qui est fixé par une liaison covalente ou non, à un transporteur (par exemple une protéine, un peptide ou un minéral inorganique) dans le but d'améliorer l'efficacité ou la stabilité du produit.

Produit de dégradation

Molécule résultant d'un changement qui survient au bout d'un certain temps dans la substance médicamenteuse (matériel en vrac). Pour les besoins de l'évaluation de la stabilité des produits visés par la présente ligne directrice, de tels changements peuvent se produire par suite du traitement ou de l'entreposage (p. ex. par déamidation, oxydation, agrégation, protéolyse). Pour les produits biologiques ou issus de la biotechnologie, certains des produits de dégradation peuvent posséder une activité propre.

Impureté

Composante d'une substance médicamenteuse (matériel en vrac) ou d'un produit médicamenteux (produit dans son contenant final) autre qu'une entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse, un excipient ou d'autres additifs au produit médicamenteux.

Produit intermédiaire

Dans les cas des produits biologiques ou issus de la biotechnologie, un produit formé durant une étape du procédé de fabrication et qui n'est pas une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux, mais dont la fabrication est essentielle pour la production de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux en question. En général, les produits intermédiaires sont quantifiables et font l'objet de spécifications permettant d'assurer qu'ils ont été fabriqués adéquatement à chaque étape avant la poursuite du processus de fabrication. Il peut s'agir de substances qui doivent subir des modifications moléculaires additionnelles ou qui doivent être conservées durant une période prolongée avant que leur transformation ne se poursuive.

Echelle réelle de production

Fabrication à une échelle typique de celle utilisée dans des installations destinées à effectuer la production du produit pour la mise en marché.

Echelle de l'usine pilote

Fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux par un procédé qui reproduit fidèlement les conditions qui existeront à l'échelle réelle de production. À l'exception du volume de production, les procédés de culture cellulaire, de récolte et de purification doivent être les mêmes que pour la fabrication à l'échelle réelle de production.