Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE

ADDENDA - Qualité (chimie et fabrication) : Questions et réponses

Publication autorisée par la
ministre de la Santé

Date d'adoption	2017/10/30
Date d'entrée en vigueur	2018/01/30

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé *Santé Canada*	Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des aliments : • en réduisant les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiennes et aux Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. *Direction générale des produits de santé et des aliments*

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2017

Also available in English under the title: *Guidance document: Addendum - Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: Questions and Answers*

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Les lignes directrices offrent également de l'aide au personnel sur la façon dont les mandats et les objectifs de Santé Canada devraient être mis en œuvre de façon juste, 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.

Il y a un corollaire à ce qui précède : il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, 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 devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Registre des changements du document

Version	ADDENDA : Qualité (chimie et fabrication) : Questions et réponses	**En remplacement de**	Ébauche de la ligne directrice
Date	Le 31 janvier 2017	**Date**	Le 31 août 2016
Changement	Le 31 août 2016		
Nature ou motif du changement	Ligne directrice terminée 1. Ajout d'information sur la qualité par la conception déjà fournie en annexe à la consultation de 2014.		

Tables des matières

ADDENDA - QUALITÉ (CHIMIE ET FABRICATION) - QUESTIONS ET RÉPONSES 1

3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE 1

3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse 1

3.2.S.5 Substances et étalons de référence 1

3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX 2

3.2.P.2 Mise au point pharmaceutique 2

3.2.P.3 Fabrication 2

REGISTRE DES CHANGEMENTS DU DOCUMENT II

ADDENDA - Qualité (chimie et fabrication) - Questions et réponses

Un document rassemblant questions et réponses est publié de temps à autre de manière à fournir des éclaircissements supplémentaires et une interprétation de la ligne directrice. Le présent document Questions et réponses, dans sa forme actuelle, pourra faire l'objet de commentaires au moment de sa publication dans le format Questions et réponses. Pendant que l'on met à jour la ligne directrice, l'interprétation est soit intégrée dans une nouvelle ligne directrice, soit publiée dans le présent addenda, sous forme d'un document Questions et réponses.

Les questions et réponses présentées ici le sont dans l'ordre des sections du CTD, de manière à en faciliter la consultation.

3.2.S Substance médicamenteuse

3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse

Q : Au moment de qualifier une limite applicable à une impureté donnée dans un produit générique à partir des concentrations mesurées dans le produit de référence canadien, quelles preuves faut-il fournir pour montrer que c'est bien la même impureté qui est analysée?

R : En général, le fait que l'impureté ait le même temps de rétention que l'impureté trouvée dans le produit générique en utilisant la même méthode de chromatographie liquide à haute performance n'est pas une preuve suffisante. Aussi, il est recommandé que les échantillons du produit analysé et du produit de référence soient enrichis avec le même étalon de référence choisi pour l'impureté afin de confirmer son identité par des hausses des concentrations. Dans le cas des impuretés non identifiées, une autre technique de confirmation doit être utilisée, par exemple une comparaison du temps de rétention au moyen d'une méthode de chromatographie différente ou une détection spectroscopique par barrettes de diodes.

3.2.S.5 Substances et étalons de référence

Q : Quelle information doit-être présentée pour la validation des étalons de référence primaires et secondaires?

R : Un étalon de référence primaire autre qu'un étalon correspondant à une norme officinale doit être hautement purifié et entièrement caractérisé. Toutes les données étayant la détermination de la structure, la concentration et la pureté doivent être présentées. Un certificat d'analyse doit aussi être présenté et indiquer la pureté du produit calculée à partir du bilan de masse.

Les étalons de référence secondaires [étalons de travail, étalons maison] doivent être fabriqués et purifiés de façon similaire à la substance de référence primaire et doivent être normalisés par

rapport à un étalon de référence correspondant à une norme officinale ou un étalon de référence primaire. L'étalon de référence secondaire doit être entièrement caractérisé pour ce qui est de son identité (les spectrogrammes infrarouge et ultraviolet des étalons de référence primaire et secondaire obtenus en parallèle doivent être présentés) et de sa pureté, et des copies du certificat d'analyse doivent être fournies.

Dans tous les cas, il faut décrire chacune des étapes utilisées pour purifier davantage les échantillons provenant d'un lot à l'échelle préindustrielle ou commerciale aux fins de l'établissement d'un étalon de référence.

3.2.P Produit médicamenteux

3.2.P.2 Mise au point pharmaceutique

Q : Quelle est la signification du facteur de similarité lorsque l'on compare des résultats d'essais de dissolution?

R : Il est recommandé de calculer le facteur de similarité (f_2) pour comparer les profils de dissolution des formes posologiques solides (par exemple [p. ex.] comprimés, capsules) et déterminer dans quelle mesure différents échantillons d'un même produit sont semblables in vitro. Cette comparaison peut servir à appuyer une demande de dispense d'étude de bioéquivalence.

Si la valeur de f_2 se situe entre 50 et 100, on peut considérer que les deux profils de dissolution sont similaires. Si les valeurs de f_2 sont inférieures à 50, une étude doit être faite pour déterminer la cause de cette différence apparente. La présentation d'une explication scientifique et d'autres données pourrait être considérée, selon le cas.

3.2.P.3 Fabrication

Q : Les laboratoires d'analyse doivent-ils respecter les exigences des Bonnes pratiques de fabrication?

R : Oui. Les analyses doivent être effectuées dans des laboratoires respectant les exigences des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) décrites au titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Cette exigence s'applique à tous les distributeurs et importateurs canadiens prenant part à la vente d'une drogue (comme le prévoit l'article C.02.003), qu'ils disposent de leurs propres installations d'analyse ou qu'ils aient recours à des laboratoires d'analyse d'un tiers, en ce qui concerne l'évaluation des matières premières (C.02.009), du matériel d'emballage (C.02.016), du produit fini (C.02.018) et de la stabilité (C.02.028).

Q : Quelles sont les exigences concernant les données à fournir sur le transport d'une installation à une autre des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), des produits pharmaceutiques intermédiaires et des formes posologiques en vrac à haut risque en vue de leur transformation finale et/ou de leur conditionnement final (contenant commercial) avant toute approbation?

R : Les *Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication* et les *Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport* de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments décrivent les exigences applicables au transport d'un produit pharmaceutique dans son contenant commercial définitif. Les conditions de transport des IPA stériles, des produits pharmaceutiques intermédiaires (p. ex. granules, pastilles enrobées) et des formes posologiques en vrac (p. ex. comprimés en vrac, solutions en vrac) d'une installation de fabrication à une autre pour une transformation additionnelle et/ou pour le conditionnement dans les contenants commerciaux définitifs doivent également être évaluées avant toute approbation.

Les données exigées au sujet du transport des intermédiaires du produit fini et des formes posologiques en vrac varient en fonction de la nature des produits intermédiaires ou en vrac et en fonction du moyen de transport. Les études sur le transport doivent porter sur les conditions auxquelles pourraient être exposés les produits en transit, y compris des températures et des degrés d'humidité élevés ou bas, des pressions atmosphériques réduites (pendant le transport aérien par exemple) et des perturbations physiques associées aux vibrations et aux chocs. La présentation préalable à la mise en marché doit comprendre les résultats des études sur le transport, ou un protocole détaillé de telles études, et peut comprendre des essais effectués avec des échantillons ayant véritablement été expédiés ou avec des échantillons exposés à des conditions de transport simulées. Les éléments à considérer sont entre autres :

- la teneur et les produits de dégradation (tous les produits intermédiaires et les produits pharmaceutiques en vrac)
- la précipitation des solutés dissous dans le cas des solutions
- la séparation des phases dans le cas des systèmes à plusieurs phases (dispersés)
- la sédimentation des particules fines d'une poudre ou des granules
- la friabilité des comprimés ou des granules
- l'intégrité des contenants/dispositifs de fermeture (p. ex. produits stériles, préparations liquides exposées à une pression réduite).
- les résultats de tout autre essai de stabilité/comportement spécifique au type de produit pharmaceutique.

Les études sur le transport doivent étayer adéquatement les conclusions quant au choix du matériel d'emballage en vrac, du ou des moyens de transport, des contrôles applicables aux conditions d'expédition et des durées de retenue maximales qui conviennent.

Q : Pourquoi Santé Canada exige-t-il des plages de fonctionnement acceptables (PFA) lorsque des plages de valeurs admissibles (PVA) sont proposées?

R :

Objectif
L'objectif de cette annexe est d'expliquer ce qui incite Santé Canada à exiger des PFA, qui sont considérées comme des synonymes des plages de fonctionnement ciblées, lorsqu'une ou plusieurs PVA sont proposées.

Facteurs à considérer
Voici un résumé des points fréquemment soulevés :

- Premier point : Les PFA sont inscrites dans les dossiers de lot et dans les systèmes de gestion de la qualité des sites. Des PFA ne devraient pas être requises lors de l'enregistrement si des PVA ont été déposées.
- Deuxième point : L'enregistrement des PFA n'est pas exigé par l'ICH ni par aucune autre autorité.
- Troisième point : La définition de PVA de la ligne directrice Q8(R2) de l'ICH, dans laquelle le terme PFA n'est pas mentionné, devrait être intégrée.

Lignes directrices relatives à la qualité de l'ICH

> *Définition du terme « plage de valeurs admissible » tirée du glossaire de la ligne directrice Q8(R2) de l'ICH :*
> « Plage de valeurs admissible : Plage caractérisée d'un paramètre de procédé dans laquelle l'opération donnera lieu, tous autres paramètres étant constants, à la production d'une matière qui répond aux critères de qualité pertinents. »

Toutefois, les documents de l'ICH n'offrent pas beaucoup plus de détails concernant les PVA. D'après l'expérience récente de Santé Canada, la partie de la définition de l'ICH qui porte le plus à confusion est la suivante : « Tout en gardant les **autres** paramètres **constants**». Les documents de l'ICH ne précisent pas si la définition sous-entend que **tous** les autres paramètres (critiques ou non) doivent demeurer constants lorsqu'un seul paramètre a été modifié. Ils ne précisent pas non plus si « constant » doit être considéré comme un synonyme de « valeur cible » ou s'il doit être interprété au sens de « à une valeur constante », cette dernière valeur étant présumée se situer à l'intérieur de la PFA dans le cas de chacun des autres paramètres de procédé lorsqu'un seul paramètre est modifié.

Pratiques et justifications actuelles d'examen

Santé Canada considère les PFA comme une plage autour d'une valeur opérationnelle cible qui englobe la variabilité courante lors de la fabrication (c.-à-d. la plage dans laquelle une variation **non intentionnelle** d'un paramètre de procédé établi à une valeur cible est raisonnablement

attendue pendant les opérations). Bien que les pratiques d'examen soient en évolution constante par suite de l'élaboration de lignes directrices, des découvertes scientifiques et de l'expérience acquise en matière d'examen de demandes liées à la qualité par la conception, Santé Canada considère actuellement les demandes et les allégations concernant l'utilisation intentionnelle simultanée de deux paramètres de procédé ou plus dont la valeur ne correspond pas à la valeur cible comme une demande ou une allégation d'espace de conception. Une demande visant à utiliser à la fois et de façon intentionnelle un seul paramètre de procédé dont la valeur cible n'est pas respectée alors qu'elle l'est pour tous les autres paramètres de procédé, critiques ou non, (et peut varier de façon non intentionnelle à l'intérieur des PFA respectives) est considérée comme une demande ou une allégation de PVA. Plusieurs PVA peuvent être demandées pour la même opération unitaire, pourvu que le demandeur indique clairement son intention de n'utiliser à la fois qu'un seul paramètre ne correspondant pas à la valeur cible, mais se situant à l'intérieur de la PVA pendant que la valeur cible de tous les autres paramètres est respectée (c.-à-d. qu'elle se situe à l'intérieur de la variation non intentionnelle admise de leur PFA). Par conséquent, il est nécessaire d'indiquer clairement les PFA dans une demande fondée sur la qualité par la conception et les DCIP connexes.

Ce qui précède ne signifie pas que les cibles des paramètres de procédé et les PFA sont fixes et qu'il faut obtenir une approbation réglementaire pour les modifier. Les changements de cibles et de PFA après approbation doivent être effectués conformément au système de gestion de la qualité interne du promoteur (ligne directrice Q10 de l'ICH) et déposées au besoin conformément au document de Santé Canada intitulé *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* (2013), annexe 1, point 4 de la section 3.2.S.2 et point 25 de la section 3.2.P.3.

Selon l'expérience récente de Santé Canada en matière d'examen, en général, les études qui étayent les PVA sont des études de développement univariées (une variable à la fois, ou UVF) dans lesquelles tous les autres paramètres (critiques ou non) correspondent à la valeur cible. Le tableau 1 ci-dessous donne un exemple simplifié. Dans les études UVF, les PVA du paramètre en question sont considérées comme étant scientifiquement étayées lorsque tous les autres paramètres sont conformes aux valeurs cibles (p. ex. 10 tr/min et 15 min dans le tableau). Toutefois, lorsque les études UVF sont associées aux évaluations et aux analyses des risques conformément à la ligne directrice Q9 de l'ICH, on considère généralement qu'elles étayent la PVA proposée lorsque tous les autres paramètres (critiques ou non) correspondent à leur valeur cible, mais varient de façon non intentionnelle à l'intérieur de la PFA (au lieu de correspondre exactement à la valeur cible déterminée dans l'étude) (p. ex. 8 à 12 tr/min et 13 à 17 min dans l'exemple du tableau 1) établie pour tenir compte de la variabilité courante pendant la fabrication.

Tableau 1 : Exemple simplifié de paramètres de procédé dans une étude UVF

Opération unitaire : mélange des excipients – valeurs cibles proposées, PFA, PVA et valeurs des paramètres de procédé étayées lors d'une étude UVF			
Paramètre de procédé	**Vitesse de mélange**	**Durée du mélange**	**% de remplissage du récipient**
Valeur cible proposée	10 tr/min	15 min	65 %
PFA proposée	8 – 12 tr/min	13 – 17 min	65 % ± 3 %
PVA proposée	5 – 15 tr/min	10 – 20 min	Aucune
UVF, série 1	5 tr/min	15 min	65 %
UVF, série 2	10 tr/min	15 min	65 %
UVF, série 3	15 tr/min	15 min	65 %
UVF, série 4	10 tr/min	10 min	65 %
UVF, série 5	10 tr/min	20 min	65 %

Il est aussi acceptable de fournir des études multivariées pour étayer les PVA proposées; ces études fournissent des données complémentaires sur les interactions entre les paramètres de procédé. Cependant, lorsque le promoteur propose plusieurs PVA et transmet une demande concernant des variations intentionnelles simultanées de deux PVA ou plus qui ne correspondent pas aux valeurs cibles (p. ex. mélange à une vitesse de 5 tr/min pendant 10 min, selon l'exemple simplifié au tableau 1), Santé Canada considère la demande comme une demande relative à un espace de conception et l'examine en tant que tel.