# IMPURETÉS POTENTIELLEMENT GÉNOTOXIQUES ET MONOGRAPHIES DE SUBSTANCES ACTIVES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

*Le texte suivant a été adopté par la Commission de Pharmacopée Européenne en mars 2008. Il définit la politique concernant les impuretés potentiellement génotoxiques à appliquer lors de l'élaboration et de la révision des monographies. Ce texte est publié pour information. Il sera pris en compte dans une prochaine révision du Guide Technique pour l'élaboration des monographies.*

## 1. PROBLÉMATIQUE

L'existence d'impuretés potentiellement génotoxiques (IPG) suscite depuis quelques années une inquiétude grandissante, qui a incité le CHMP à élaborer un *Guideline on the limits of genotoxic impurities* (CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006) entré en vigueur le 1er janvier 2007.

Bon nombre des substances actives décrites dans les monographies de la Ph. Eur. sont susceptibles de contenir des IPG, sur lesquelles il est rare que s'exerce un contrôle adéquat par le biais de l'essai ou des essais de pureté (essai général des substances apparentées ou essai individuel portant sur une impureté spécifique). Les impuretés potentiellement génotoxiques peuvent être citées dans la déclaration de transparence (rubrique impuretés) des monographies, généralement comme Autres impuretés décelables. Il s'agit là d'une information d'ordre analytique concernant les capacités de la méthode décrite dans la monographie. Elle n'implique pas nécessairement que la présence des IPG à des teneurs significatives ait été constatée. Pour certaines voies de synthèse, les impuretés citées peuvent être totalement sans objet, de sorte qu'il n'y aurait aucune utilité à exiger des contrôles réguliers. La rubrique production des monographies peut aussi être le lieu adéquat pour signaler la nécessité de porter attention aux IPG.

Les Groupes d'Experts chargés d'élaborer et de réviser les monographies de substances chimiques organiques sont confrontés à ce problème, qui donne régulièrement lieu à des commentaires de la part des Autorités Nationales de Pharmacopée dans le cadre des enquêtes publiques.

## 2. ACTION

*La Commission Européenne de Pharmacopée se doit de définir une politique concernant les impuretés potentiellement génotoxiques qui puisse être appliquée lors de l'élaboration et de la révision des monographies.*

Cette politique devra répondre aux objectifs suivants :

- prendre dûment en compte le guideline du CHMP, avec les limites prévues quant à une application rétrospective,
- clairement définir la nécessité du contrôle des IPG dans les substances décrites dans de nouvelles monographies,
- clairement définir les conditions d'application aux IPG présentes dans les substances décrites dans les monographies existantes.

La politique mise en place devrait être explicitée dans :

- la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*,
- le chapitre général *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*,
- le *Guide technique*.

## 3. CONTEXTE

L'initiative engagée par les fabricants et les autorités réglementaires n'a pas été précipitée par des préoccupations concernant des produits existants, mais vise en premier lieu à introduire un niveau de sécurité supplémentaire pour les médicaments. Cette introduction ne peut être réalisée que graduellement, en prenant en considération chaque situation individuelle, sous peine de créer une situation où les répercussions sur la disponibilité des médicaments constitueraient un risque plus important que celui évité grâce aux mesures prises concernant les IPG.

Les composés potentiellement génotoxiques sont initialement identifiés par leur structure chimique, certaines caractéristiques structurales étant associées à une activité génotoxique. En général, ces alertes structurales sont jugées pertinentes, malgré certaines divergences d'opinion quant aux caractéristiques structurales à considérer comme des alertes. Une alerte structurale n'est pas systématiquement synonyme de génotoxicité, pas plus que la génotoxicité n'implique nécessairement des effets indésirables tels que la tumorigénicité.

L'approche habituellement suivie, pour réagir à une alerte structurale, est d'effectuer un test de mise en évidence de dommages à l'ADN, souvent le test d'Ames. L'obtention d'un résultat positif entraîne une suspicion de toxicité du composé pour l'homme et, en l'absence de plus ample information, la limite de 1,5 µg/jour (seuil toxicologique critique acceptable — *threshold of toxicological concern*) recommandée dans le guideline du CHMP est alors appliquée à titre de précaution. Dans certains cas spécifiques indiqués dans le guideline (par exemple exposition à court terme ou emploi en situation d'urgence vitale, le seuil de 1,5 µg/jour peut être adapté.

Conformément aux guidelines ICH et aux prescriptions générales de la Ph. Eur., l'étude des impuretés présentes dans une substance active est poussée jusqu'à l'élucidation de la structure chimique lorsque ces impuretés sont présentes à une teneur supérieure au seuil d'identification, mais pas nécessairement dans les autres cas. Le seuil toxicologique critique tel que défini (1,5 µg/jour) permet que, selon la dose journalière maximale de la substance active, des impuretés très en dessous du seuil de déclaration puissent dépasser le seuil critique. Les substances actives contiennent typiquement de nombreuses impuretés, présentes à très faibles teneurs, dont la structure est plus ou moins inconnue. Certaines prédictions sont possibles sur la base

de la connaissance des réactions chimiques intervenant dans la synthèse et des sous-produits qu'elles génèrent typiquement. On reconnaît généralement à ce type de prédictions la valeur d'outils, mais non de garantie quant à l'identification de tous les IPG.

Les substances qui entrent dans la composition de médicaments autorisés dans les dernières années ont fait l'objet d'évaluations poussées sous l'aspect de la sécurité et, avec le recul dont on dispose aujourd'hui sur leur utilisation, l'application rétrospective d'une politique sur les impuretés génotoxiques ne semble pas nécessaire, à moins que des raisons spécifiques ne la justifient, comme indiqué dans le Guideline du CHMP. De nouvelles voies de synthèse de ces substances pourraient entraîner la nécessité de nouvelles évaluations.

**4. POLITIQUE PRÉCONISÉE**

La Pharmacopée Européenne doit définir une approche pragmatique qui prenne en compte les différentes considérations exposées ci-dessus dans l'élaboration ou la révision des monographies. Cette politique pourrait également servir de base à l'évaluation des dossiers dans le cadre de la Certification.

Les produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) *après* la parution du guideline CHMP auront été évalués pour la présence d'IPG, conformément aux principes du guideline, base sur laquelle devra être fondée l'élaboration d'une nouvelle monographie. Pour les substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés par les autorités compétentes *avant* la parution du guideline du CHMP, il convient de suivre les spécifications contenues dans le dossier d'AMM. Une action ne sera nécessaire que s'il existe des études démontrant la génotoxicité de l'impureté. L'existence d'alertes structurales n'est pas jugée suffisante, à elle seule, pour justifier que soient prises des mesures de suivi. En revanche, l'utilisation d'une nouvelle voie de synthèse, pouvant donner lieu à des IPG différentes ou à des teneurs plus élevées en IPG déjà reconnues, devrait conduire à appliquer aux IPG en question le principe d'évaluation par les autorités compétentes.

Si une question relative à une IPG est soulevée par une autorité compétente (notamment dans le cadre de la révision d'une monographie ou de l'enquête publique sur un projet publié dans Pharmeuropa), elle sera traitée sur la base des données fournies par l'Autorité compétente à la Commission Européenne de Pharmacopée.

L'approche décrite s'applique aux substances pour usage humain. Lorsqu'une substance est utilisée dans un médicament vétérinaire, l'Autorité compétente décidera au cas par cas des exigences à appliquer à l'IPG.

Le tableau figurant en annexe présente une esquisse de certaines situations courantes auxquelles se trouvent confrontés les groupes d'experts, et des réponses proposées.

# Annexe

*Table de décision pour l'élaboration ou la révision des monographies*

| Situation | Action |
|---|---|
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé après la parution du Guideline CHMP | Fonder la monographie sur la (les) AMM |
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP :<br>- pas d'IPG attendues pour la voie de synthèse | Aucune action nécessaire, monographie fondée sur l'AMM |
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP :<br>- IPG attendues pour la voie de synthèse du premier produit autorisé, et<br>- pas d'IPG attendues des (éventuels) produits autorisés ultérieurement, ou mêmes IPG que dans le premier produit utilisé, à niveau inférieur ou égal, et<br>- pas de données mettant en évidence une génotoxicité | Aucune action nécessaire lors de l'élaboration de la monographie (fondée sur l'AMM) ; pas de révision de monographies existantes |
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP :<br>- IPG attendues pour la voie de synthèse d'un produit autorisé, et<br>- existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue | Fonder l'élaboration ou la révision de la monographie sur une évaluation par l'Autorité compétente |

| Situation | Action |
|---|---|
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP :<br>- IPG attendues pour la voie de synthèse du premier produit autorisé, et<br>- existence dans des produits ultérieurement autorisés d'une nouvelle IPG attendue ou d'une IPG existant dans le produit de l'innovateur, mais à teneur plus élevée, et<br>- existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue. | Fonder l'élaboration ou la révision de la monographie sur une évaluation par l'Autorité compétente des IPG nouvelles ou présentes à teneur plus élevée |
| Substance entrant dans la composition d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP :<br>- pas d'IPG attendue pour la voie de synthèse du premier produit autorisé, et<br>- existence dans des produits ultérieurement autorisés d'une nouvelle IPG attendue, et<br>- existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue. | Fonder l'élaboration ou la révision de la monographie sur une évaluation par l'Autorité compétente des IPG nouvelles |