

# Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur la **procédure 4 (P4)**

## 1. Quels sont les médicaments et substances éligibles à la P4 ?

Les substances actives ou excipients contenus dans les médicaments toujours sous brevet OU monosources sont éligibles à la P4, à condition que le **médicament** ait été **approuvé dans un État signataire de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne**. Les médicaments correspondants sont également éligibles à la P4.

## 2. Comment proposer l'élaboration d'une monographie selon la P4 ?

Vous pouvez contacter l'EDQM directement via le [HelpDesk](#) ou faire une proposition par l'intermédiaire d'une Autorité nationale de pharmacopée (ANP), si votre entreprise se situe dans un État signataire de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. Veuillez indiquer les informations suivantes lorsque vous faites une proposition d'élaboration de texte selon la P4 :

- la nature de la substance et son usage thérapeutique,
- la date de la première approbation en Europe,
- la date d'expiration du brevet,
- tout autre certificat d'exclusivité des données ou Certificat complémentaire de protection (CCP), le cas échéant.

*Que se passe-t-il ensuite ?*

Le Service de la Pharmacopée Européenne (EPD) prépare une enquête sur la base des informations mentionnées ci-dessus et la diffuse auprès des ANP pour leur demander d'approuver l'ajout du texte au programme de travail de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.). Une fois reçus tous les retours des ANP, la proposition est soumise à la Commission européenne de Pharmacopée qui donne (ou non) son aval à la décision d'inscrire le texte au programme de travail de la Ph. Eur. Pour en savoir plus, voir **6. Quels sont les différents délais/étapes ?**

*Combien de temps cela prend-il ?*

La Commission européenne de Pharmacopée se réunit trois fois par an : généralement fin mars, fin juin et fin novembre. L'enquête dure au minimum trois semaines, donc si vous envoyez votre proposition début février, début mai ou début octobre, votre monographie pourrait être inscrite au programme de travail de la Ph. Eur. en moins de deux mois.

## 3. Quel est le meilleur moment pour faire une proposition ?

Dès que possible après la première autorisation de mise sur le marché.

*Pourquoi si tôt ?*

Lorsque huit ans se sont écoulés depuis l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, les fabricants de génériques peuvent demander des AMM pour leurs produits. Dès qu'ils en sont titulaires, leurs spécifications (profil d'impuretés différent, limites différentes, etc.) doivent être prises en compte dans la monographie, même si ces produits ne sont pas encore sur le

marché. Nous avons, à plusieurs reprises, rencontré des situations où, au stade *Pharmeuropa*, une AMM avait déjà été accordée pour des médicaments pour lesquels le développement d'une version générique était très probable, alors que la protection des brevets était encore valable quelques années.

Si la demande d'élaboration selon la P4 ne parvient à l'EDQM qu'après cinq ans, le temps nécessaire à l'élaboration du projet de monographie, à sa vérification – en général, par deux laboratoires indépendants (Laboratoire de l'EDQM et un laboratoire officiel de contrôle des médicaments [OMCL]) – et à sa publication dans *Pharmeuropa* (voir 6. *Quels sont les différents délais/étapes ?*) pourrait impliquer que les fabricants de génériques sont déjà au travail. Dans ce cas, l'élaboration de la monographie selon la P4 ne serait plus possible : elle devrait être transmise à un groupe d'experts « classique », selon la procédure 1. Autrement dit, tous les avantages d'une élaboration selon la P4 seraient perdus (voir 8. *Quels sont les avantages associés à l'élaboration d'une monographie selon la P4 ?*).

#### 4. Quels échantillons et informations faut-il fournir ?

##### I. Données

1. Procédures analytiques pour la substance active/le médicament, accompagnées des données de validation compatibles avec les textes de l'ICH
2. Spécifications analytiques actuellement approuvées pour toutes les qualités et toutes les concentrations
3. Raisonement et justification du choix des spécifications (p. ex. justification du choix des procédures expérimentales, données de lot pour confirmer les critères d'acceptation proposés)
4. Impuretés et produits de dégradation couverts par la spécification et une déclaration indiquant si les impuretés et produits de dégradation sont qualifiés ou non
5. Résultats des essais de stabilité effectués sur la substance active/le médicament afin d'élaborer la section Conservation de la monographie et de définir les conditions de conservation appropriées des futures substances chimiques de référence (SCR)

##### II. Échantillons

*Remarque : les quantités indiquées ci-dessous s'appliquent uniquement aux substances actives chimiquement définies et aux médicaments correspondants. Pour les produits biothérapeutiques, les quantités sont définies au cas par cas.*

1. Des échantillons (environ 20 g) provenant d'au moins 2 (de préférence 3) lots de production courante
2. Pour les médicaments : des échantillons (environ 200 comprimés/capsules ou une quantité suffisante pour effectuer tous les essais à 5 reprises) provenant d'au moins 2 (de préférence 3) lots de production courante de toutes les concentrations disponibles et des échantillons placebo (environ 20 comprimés/capsules) ou un mélange d'excipients (environ 5 g)
3. De petits échantillons (50-100 mg) des impuretés connues et/ou des substances apparentées
4. Des quantités suffisantes de tout matériau (substance active, impuretés, matériau dopé) dont les procédures indiquent l'utilisation comme SCR. Une quantité égale à 2000 fois la quantité nécessaire pour effectuer les essais dans lesquels est utilisée la substance de référence est jugée suffisante. Il est généralement nécessaire de disposer de 150-200 g de la substance active, si elle est utilisée pour les dosages par CL (100 g sinon), et de 5-10 g d'une impureté pour établir une SCR et fournir un nombre suffisant d'unités SCR (pour en savoir plus, voir ci-après l'annexe concernant les SCR requises pour les impuretés). Il est essentiel que les lots de matériaux de

référence soient disponibles pendant l'élaboration de la monographie afin d'assurer une utilisation efficace des ressources de l'EDQM.

5. Des certificats d'analyse et fiches de données de sécurité pour tous les échantillons fournis
6. Lorsque des monographies couvrant la substance active et le(s) médicament(s) sont élaborées en parallèle, certains échantillons/futures SCR peuvent être utilisés pour tous les textes.

### 5. Comment la confidentialité est-elle assurée ?

La confidentialité est une considération essentielle lorsqu'il s'agit de désigner les membres du Groupe d'Experts P4<sup>1</sup>. Ces derniers sont, par conséquent, exclusivement issus des autorités d'enregistrement, des ANP, des OMCL et de l'EDQM. Cette situation diffère de celle des groupes d'experts « classiques » (procédure 1), qui peuvent également être composés de membres issus du milieu universitaire et de l'industrie.

Les données sont conservées dans un dossier à accès restreint, uniquement accessible aux membres du personnel de l'EDQM concernés et aux experts participant aux travaux d'élaboration et de vérification.

### 6. Quels sont les différents délais/étapes ?

Les étapes sont toujours les mêmes, quelle que soit la monographie publiée dans la Ph. Eur., et sont résumées dans ce [diagramme](#).

1. Ajout au programme de travail de la Ph. Eur. : 2-4 mois sont nécessaires à cette opération, selon la date de réception de la demande (pour en savoir plus, voir 2. *Comment proposer l'élaboration d'une monographie selon la P4 ?*).
2. Un courrier demandant des données et des échantillons est envoyé à l'innovateur, une fois que la Commission européenne de Pharmacopée a accepté d'inscrire la monographie à son programme de travail (pour en savoir plus, voir 4. *Quels échantillons et informations faut-il fournir ?*). Plus tôt l'innovateur est en mesure de fournir les informations demandées, plus vite la monographie sera élaborée.

Nous avons atteint notre record en matière de délai d'élaboration selon la P4 pour la monographie *Capécitabine* : 18 mois seulement se sont écoulés de la réception des données et échantillons (octobre 2011) à l'adoption par la Commission européenne de Pharmacopée (mars 2013) du texte à intégrer dans la Ph. Eur.

3. Projet de monographie :

Sur la base des données, EPD élabore un projet de monographie (le cas échéant), en tenant compte des spécifications approuvées (procédures analytiques et critères d'acceptation), du [Guide technique pour l'élaboration des monographies](#) et des autres guides techniques pertinents, ainsi que du [Guide de rédaction](#) (voir 9. *Liens utiles*), ce qui prend généralement 1 à 2 mois. Des échanges avec l'innovateur peuvent avoir lieu afin de clarifier les points en suspens/demander des informations complémentaires.

Le projet de monographie est envoyé à l'innovateur, avec une liste de commentaires et de questions, le cas échéant, afin d'obtenir des informations

---

<sup>1</sup> L'expression « Groupe d'Experts P4 » désigne à la fois le Groupe d'Experts P4 et le Groupe de Travail P4Bio.

complémentaires/explications/clarifications/justifications. Le projet est également partagé avec le Groupe d'Experts P4. Un/e rapporteur/e et un/e ou plusieurs corapporteurs sont désignés. Ils sont responsables de l'examen des données, conjointement avec l'EDQM, afin d'effectuer la vérification de la monographie dans leurs laboratoires respectifs et de préparer un document de réflexion sur les commentaires reçus après publication du projet dans *Pharmeuropa* (voir ci-dessous). Pour les substances actives, le Laboratoire de l'EDQM agit toujours comme corapporteur. Une fois apportées les réponses aux commentaires et questions, un projet modifié est préparé. Il forme la base de la vérification expérimentale.

#### 4. Vérification expérimentale :

Les procédures analytiques décrites dans le projet de monographie sont vérifiées, généralement de manière consécutive, par au moins deux laboratoires indépendants. Pour les substances actives chimiquement définies, dans la mesure où le Laboratoire de l'EDQM agit comme corapporteur et effectue la vérification de la monographie ainsi que les travaux d'établissement des SCR, il n'est en mesure de réaliser l'étude que lorsque toutes les SCR proposées sont disponibles en quantité suffisante. Pour les produits biothérapeutiques, la vérification expérimentale peut être effectuée en parallèle dans plus de deux laboratoires, en raison de la complexité des procédures analytiques à faire figurer dans la monographie.

### 7. Est-il possible d'élaborer des monographies de médicaments en parallèle ?

Oui, absolument. Il est important de garder à l'esprit qu'étant donné qu'une monographie de médicament renvoie, dans sa définition, à la monographie de la substance active, son adoption n'est possible qu'après adoption de la monographie de substance active concernée. Toutefois, les deux monographies peuvent être adoptées lors de la même session de la Commission européenne de Pharmacopée.

Notez qu'il n'est pas possible d'élaborer une monographie couvrant un médicament si la substance active correspondante ne figure pas déjà au programme de travail de la Ph. Eur. ou n'est pas déjà couverte par une monographie publiée dans la Ph. Eur.

### 8. Quels sont les avantages associés à l'élaboration d'une monographie selon la P4 ?

#### 8.1. Contact direct avec l'EDQM

En utilisant la P4, sous réserve que la substance active/le médicament réponde aux critères correspondants en matière d'élaboration de la monographie (voir 1. *Quels sont les médicaments et substances éligibles à la P4 ?*), vous bénéficiez d'un accès direct à un/e membre désigné/e d'EPD, qui sera votre unique point de contact tout au long du processus.

Vous pouvez contacter cette personne par e-mail, par téléphone, voire par téléconférence si les éléments dont vous souhaitez discuter concernent plusieurs personnes de votre entreprise. Ces réunions s'avèrent généralement très fructueuses, car elles favorisent la compréhension mutuelle des besoins de chacun/e (innovateur/Ph. Eur.) et permettent de clarifier les demandes qui émanent d'EPD au cours de l'élaboration.

#### 8.2. Points réguliers au cours du processus d'élaboration/transparence totale

La transparence totale constitue également un avantage majeur de la P4 : vous pouvez suivre votre proposition d'étape en étape au fil du processus d'élaboration de la monographie. Nous préparons généralement le premier projet dès réception des données, ainsi qu'une liste de

questions/points à clarifier au sujet des procédures analytiques, des limites et/ou des étalons de référence envisagés.

Vous recevez un exemplaire du projet de monographie à chaque étape du processus : lorsqu'il est prêt pour vérification expérimentale, avant publication pour enquête publique dans *Pharmeuropa* (projet ANP), avant présentation auprès de la Commission européenne de Pharmacopée pour adoption (projet COM), puis après adoption.

Nous vous envoyons un résumé des conclusions des vérifications de la monographie en laboratoire. Vous pouvez commenter le projet à chaque étape, si quoi que ce soit ne vous semble pas correct ou si vous n'êtes pas d'accord avec un point ou un autre : nous ne poursuivrons qu'après être parvenus à un consensus.

### *8.3. Conservation des spécifications approuvées*

Le principe de la Ph. Eur. est de conserver les spécifications telles qu'elles ont été approuvées par les autorités d'enregistrement, de sorte que la monographie qui sera incluse dans la Ph. Eur. soit le reflet de ce qui a été approuvé.

Ce n'est malheureusement pas toujours possible. Par exemple, il peut arriver que nous devions proposer des modifications à l'une ou à plusieurs des procédures décrites. C'est généralement le cas lorsqu'un réactif toxique (substances figurant à l'annexe XIV du Règlement REACH ou solvant de classe 2 selon l'ICH) est décrit dans une procédure. Par exemple, si de l'hexane (solvant de classe 2) entre dans la composition de la phase mobile, nous vous suggérerons de le remplacer par de l'heptane (solvant de classe 3). D'après notre expérience, cette modification est, dans la plupart des cas, sans conséquence sur la procédure chromatographique. Il en va de même pour le chloroforme, un réactif dont l'usage n'est plus permis dans le cadre de l'élaboration de monographies.

Dans les cas où sont décrits dans une procédure des réactifs dont la composition n'est pas dans le domaine public, le développement et la validation d'une procédure analytique modifiée peuvent être nécessaires.

Nous pouvons également proposer d'autres critères de conformité du système (différents ou complémentaires) ou une méthode de quantification différente (utilisant une dilution de la solution à examiner au lieu d'une solution contenant la SCR) afin d'assurer la conformité à notre [Guide technique pour l'élaboration des monographies](#) (9. Liens utiles).

En ce qui concerne les critères d'acceptation, notez que, dans les monographies de la Ph. Eur., les impuretés spécifiées doivent toujours être identifiées à l'aide d'une SCR (qu'il s'agisse de l'impureté pure ou d'un échantillon de la substance active contenant l'impureté). L'identification à l'aide de la rétention relative n'est PAS acceptable ; nous avons en effet constaté, à plusieurs reprises, qu'il ne s'agit pas d'une méthode fiable d'identification des pics et qu'elle peut engendrer des erreurs d'attribution des pics. Des critères d'acceptation plus stricts que ceux approuvés initialement peuvent donc être proposés.

Par exemple, si une impureté X a été spécifiée avec une limite définie (p. ex. 0,15 %) au moment de l'autorisation de mise sur le marché et qu'elle n'est plus présente ou qu'elle est présente à très faible teneur dans les lots de production normaux, il peut souvent s'avérer difficile, voire impossible, d'obtenir la SCR requise pour identifier cette impureté sans ambiguïté. Dans ce cas et, bien entendu, si vos données de lot/stabilité le confirment, nous vous suggérerons de classer l'impureté X comme impureté non spécifiée, afin qu'elle soit contrôlée par la limite qui s'applique à cette catégorie d'impuretés.

Soyez assuré/e que toutes les modifications vous seront transmises pour avis avant d'être intégrées au projet de monographie.

#### *8.4. Possibilité de demander un CEP immédiatement après adoption*

Vous pouvez demander un certificat de conformité (CEP) aux monographies de la Ph. Eur. dès l'adoption de la monographie sur une substance active. Ceci peut se révéler très utile lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans les pays qui reconnaissent les CEP (tous les États membres de la Ph. Eur., notamment les pays de l'Union européenne, ainsi que d'autres pays comme le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, Israël, Singapour, la Tunisie et le Maroc).

## **9. Liens utiles**

Pour en savoir plus sur nos procédures d'élaboration des monographies, consultez l'annexe 3 du [Guide relatif aux travaux de la pharmacopée européenne](#).

[Guide technique pour l'élaboration des monographies](#)

[Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies](#)

[Guide technique pour l'élaboration des monographies de peptides synthétiques et de protéines recombinantes](#)

[Guide de rédaction](#)

## ANNEXE

### Informations complémentaires concernant les SCR requises pour les impuretés

Il convient de communiquer les informations suivantes concernant les impuretés couvertes par les spécifications :

1. nature de l'impureté : matière de départ, sous-produit de synthèse, produit de dégradation, etc.,
2. précisions sur sa qualification (vue d'ensemble de la déclaration des impuretés sur le profil d'impuretés),
3. valeurs des facteurs de réponse ou de correction par rapport à la substance parent.

Il est important de faire la distinction entre :

1. les impuretés décelées dans les lots de production actuels (résultats de lots + données de stabilité dans des conditions de conservation à long terme),
2. les impuretés potentielles qui sont détectables, mais ne sont plus décelées.

Normalement, seules les impuretés présentes au-dessus du seuil d'identification et celles dont le facteur de correction est élevé doivent être classées comme impuretés spécifiées.

Il est nécessaire de procéder à l'identification des pics à l'aide des éléments suivants pour les impuretés spécifiées :

1. SCR d'une impureté individuelle : il s'agit de l'option privilégiée dans le cas d'une différence de réponse marquée par rapport à la substance active (facteur de correction de l'impureté  $\leq 0,2$  ou  $\geq 5$ ),
2. lot dopé ou « sale »,
3. réactions de dégradation *in situ*,
4. autres approches, telles que différentes longueurs d'onde de détection, etc.

Afin de nous aider à définir la stratégie d'établissement des SCR, nous vous remercions d'indiquer les impuretés que vous serez en mesure de fournir ultérieurement et, surtout, de préciser dans quelles quantités.

En général, les quantités nécessaires sont les suivantes :

1. 5-10 g pour l'étalon externe de l'impureté ou pour l'impureté utilisée pour la conformité du système,
2. 10-20 g d'un lot dopé ou « sale » + de petites quantités des impuretés individuelles présentes dans le mélange (au moins 20 mg),
3. environ 500 mg des impuretés à utiliser dans les mélanges préparés par l'EDQM.