



Your Specialties, Our Expertise

## Qualification d'impuretés : Modifications de la guideline ICH M7



Octobre, 2021

Révision en cours de la ligne directrice ICH M7 sur l'évaluation et le contrôle des impuretés mutagènes dans les produits pharmaceutiques afin de limiter le risque de carcinogénicité.

L'évaluation du risque lié à la présence d'impuretés dans les produits pharmaceutiques est encadrée par plusieurs lignes directrices : ICH Q3 A à D, et ICH M7. Cette dernière traite de l'évaluation du potentiel mutagène et cancérigène des impuretés.

Les groupes de travail ICH EWG (Expert Working Group) et IWG (Implementation Working Group) élaborent une nouvelle version de la ligne directrice ICH M7(R1) : l'ICH M7(R2), afin d'y incorporer des limites acceptables pour de nouvelles impuretés mutagènes ainsi que des révisions pour les impuretés avec des limites déjà définies.

Le processus de révision a atteint l'étape 2b le 8 octobre 2021 et la consultation publique est ouverte avec la date limite du 8 Décembre 2021 pour apporter des commentaires.



Your Specialties, Our Expertise

## Quelles sont les modifications apportées ?

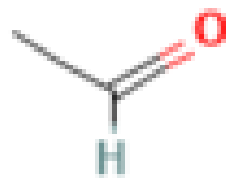


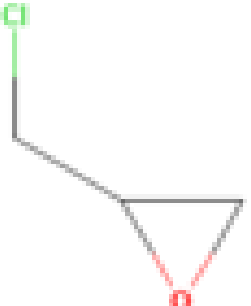
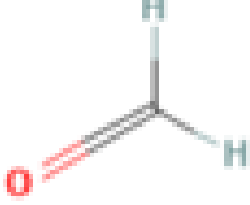
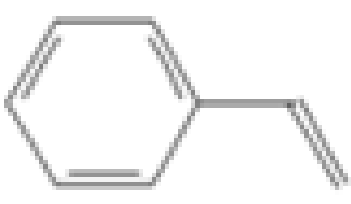
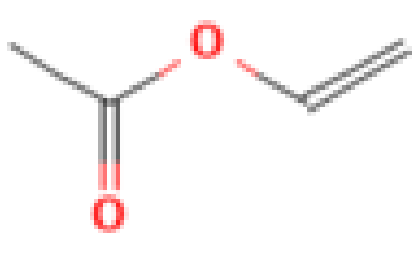
- La ligne directrice est à présent divisée en 2 documents distincts : le texte principal d'une part, incluant la liste de toutes les impuretés mutagènes recensées, et un addendum d'autre part contenant les monographies de chacune de ces impuretés.
- 7 nouvelles impuretés mutagènes utilisées communément dans le processus de fabrication des produits pharmaceutiques ont été ajoutées ainsi que leurs limites acceptables (AI= Acceptable Intake, ou PDE= Permitted Daily Exposure), cf. Tableau 1.
- Les limites acceptables de certaines impuretés déjà listées ont été également revues avec les nouvelles données générées depuis la dernière révision.
- Enfin, dans la guideline principale, les limites acceptables sont définies selon la durée du traitement (ou « scénario d'utilisation clinique »), or pour les traitements contre le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), la durée de traitement est passée de la catégorie [ $>1-10$  ans] à la catégorie [ $>10$  ans à « à vie »].

Pour rappel, pour les impuretés reconnues comme mutagènes et non listées dans l'ICH M7(R2), les seuils acceptables doivent être définies au cas par cas après leur évaluation toxicologique et en fonction de la posologie et de l'indication (durée du traitement) du produit pharmaceutique.



Your Specialties, Our Expertise

*Tableau 1 : Liste des 7 nouvelles impuretés mutagènes ajoutées à l'ICH M7 et leurs limites acceptables*

Compound	CAS#	Chemical Structure	Lifetime Limit AI and/or PDE (µg/d)
Acetaldehyde	75-07-0		PDE (oral) 2,000 AI 185 (all other routes)
1,2-dibromoethane	106-93-4		AI 2
Ethyl bromide	74-96-4		AI 32
Epichlorohydrin	106-89-8		AI 3
Formaldehyde	50-00-0		PDE (all other routes 10,000) AI (inhalation) 8,000 or 215 ppb, whichever is lower
Styrene	100-42-5		AI 154
Vinyl acetate	108-05-4		PDE (oral) 2,000 AI 758 (all other routes)

## Sources

*ICH M7(R2): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk - 2nd Addendum - Step 2 document – for comments, 6 October 2021*

Interested to read more publications from CEHTRA?  
[www.cehtra.com/publications](http://www.cehtra.com/publications)