



Le 25 septembre 2003

AVIS

Notre référence: 03-118451-122

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: *Évaluation des données de stabilité - ICH thème Q1E*

Cette ligne directrice a pour but de fournir des recommandations sur la façon d'utiliser les données de stabilité obtenues conformément aux principes décrits dans la ligne directrice apparentée *Q1A(R)* de l'ICH - *Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux* afin de proposer une période de contre-essais ou une durée de conservation dans une présentation. Cette ligne directrice décrit quand et comment on peut procéder à une extrapolation afin de proposer une période de contre-essais ou une durée de conservation pour un produit médicamenteux au-delà de la plage des données obtenues, dans le cadre de l'étude de stabilité, dans des conditions de d'entreposage de longue durée.

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, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada 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 Santé Canada 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 du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada 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 Santé Canada.

¹ *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>)**. Pour accéder à la liste des “copies papier” des lignes directrices disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande des publications et des directives (publiés sur le site Internet de la DPT/DPBTG/DPSC), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications².

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

Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble Finances (IA : 0202A2)
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9

Internet : bps_enquiries@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 941-3184
Fax : (613) 957-3989



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Évaluation des données de stabilité
ICH thème Q1E

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/09/25
Date mis en vigueur	2004/01/01

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Direction générale des produits de santé et des aliments

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 de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

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: Evaluation of Stability Data

N° de catalogue H42-2/95-2003F
ISBN 0-662-89490-1

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, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

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 et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, 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.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada 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 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.

TABLE DES MATIÈRES

1	PRÉAMBULE	1
1.1	Objectifs	1
1.2	Contexte	1
1.3	Portée	1
2.	LIGNE DIRECTRICE	2
2.1	Principes généraux	2
2.2	Présentation des données	4
2.3	Extrapolation	4
2.4	Évaluation des données relatives à la période de contre-essais ou à la durée de conservation des produits ou substances médicamenteux devant être entreposés à la température ambiante	5
2.5	Évaluation des données relatives à la période des contre-essais ou à la durée de conservation des produits ou substances médicamenteux devant être entreposés à une température inférieure à la température ambiante	9
2.6	Approches statistiques générales	11
3.	ANNEXES	12
Annexe A:	Organigramme décisionnel pour l'évaluation des données relatives à période de contre-essais des substances médicamenteuses ou à la durée de conservation des produits médicamenteux (à l'exclusion des produits congelés)	13
Annexe B:	Exemples d'approches statistiques pour l'analyse des données sur la stabilité	14

1 PRÉAMBULE

1.1 Objectifs

Cette ligne directrice a pour but de fournir des recommandation sur la façon d'utiliser les données de stabilité obtenues conformément aux principes décrits dans la ligne directrice apparentée de l'ICH, *Q1A(R) - Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux* (ci-après appelé le document d'orientation principal) afin de proposer une période de contre-essais ou une durée de conservation dans une présentation. Cette ligne directrice décrit quand et comment on peut procéder à une extrapolation afin de proposer une période de contre-essais pour une substance médicamenteuse ou une durée de conservation pour un produit médicamenteux au-delà de la plage des données obtenues, dans le cadre de l'étude de stabilité, dans des conditions de d'entreposage de longue durée (ci-après appelées les données à long-terme).

1.2 Contexte

La ligne directrice sur l'évaluation et l'analyse statistique des données de stabilité fournie dans la ligne directrice originale n'a qu'une portée limitée. La ligne directrice originale stipule que l'analyse de régression constitue une approche appropriée pour l'analyse quantitative des données sur la stabilité destinée à l'évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation, et recommande qu'un test statistique soit effectué afin de déterminer la mise en commun des données des différents lots au moyen d'un niveau de signification de 0,25. Toutefois, la ligne directrice originale fournit peu de renseignements et ne traite pas des situations qui mettent en jeu des facteurs multiples dans le cadre d'études complètes ou abrégées.

Cette ligne directrice est une version élargie de la ligne directrice présentée dans les sections Évaluation de la ligne directrice originale.

1.3 Portée

La ligne directrice porte sur l'évaluation des données de stabilité requises dans les présentations de nouvelles entités moléculaires et des produits médicamenteux connexes. Cette ligne directrice fournit des recommandations pour l'établissement des périodes de contre-essais et de la durée de conservation des produits ou substances médicamenteux

devant être entreposés à la température ambiante ou à une température inférieure à la température ambiante*. Elle traite des études de stabilité à facteurs uniques ou multiples ainsi que des études complètes ou abrégées.

* Remarque : L'expression " température ambiante " désigne le milieu coutumier général et ne devrait pas sous-entendre la déclaration relative aux conditions d'entreposage qui figure sur l'étiquette.

Il importe de consulter les documents *Q6A* et *Q6B* de l'ICH qui fournissent des recommandations pour l'établissement et la justification des critères d'acceptation. Il faut se reporter également au document *Q1D* de l'ICH pour connaître les recommandations sur le recours à des études complètes ou abrégées.

2. LIGNE DIRECTRICE

2.1 Principes généraux

La conception et la mise en oeuvre des études officielles de stabilité doivent être conformes aux principes énoncés dans la ligne directrice originale. L'étude de stabilité a pour but d'établir, à l'aide d'essais effectués sur un nombre minimal de trois lots du produit ou substance médicamenteux, une période de contre-essais ou une durée de conservation, ainsi que les instructions d'entreposage qui figureront sur l'étiquette et qui s'appliqueront à tous les lots futurs qui seront fabriqués et emballés dans des conditions similaires. Le degré de variabilité de chacun des lots influe sur la probabilité qu'un lot de production futur demeurera conforme aux critères d'acceptation pendant toute la période de contre-essais ou la durée de conservation.

Même s'il faut s'attendre à des variations normales au cours de la fabrication et de l'analyse, il importe que le produit médicamenteux soit préparé de telle façon qu'il renferme une proportion de 100 % de la quantité indiquée sur l'étiquette au moment de la libération des lots. Si la teneur des lots utilisés à l'appui de la présentation est supérieure à 100 % de la déclaration qui figure sur l'étiquette au moment de la libération des lots, après avoir tenu compte des variations au cours de la fabrication et de l'analyse, la durée de conservation proposée dans la présentation peut être surestimée. Par ailleurs, si la teneur d'un lot est inférieure à 100 % de la déclaration qui figure sur l'étiquette au moment de libération des lots, elle pourrait être inférieure aux critères d'acceptation minimaux avant la fin de la durée de conservation proposée.

L'information sur les données de stabilité doit faire partie intégrante d'une approche systématique lors de la présentation et évaluation des données de la stabilité. Cette information doit comprendre, selon le cas, les résultats de tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, y compris ceux qui ont trait à des caractéristiques particulières des formes posologiques (par exemple, la vitesse de dissolution des formes orales solides). La conformité du bilan massique doit être évaluée. Les facteurs qui peuvent causer un manque apparent de bilan massique doivent être pris en considération, y compris, par exemple, le mécanisme de dégradation et de stabilité indiquant la capacité et la variabilité inhérente des procédés d'analyse.

Les concepts de base qui sous-tendent l'évaluation des données sur la stabilité sont les mêmes dans le cas des études portant sur un facteur unique ou sur des facteurs multiples ainsi que pour les études complètes ou abrégées. Les données tirées des études officielles de stabilité et, selon le cas, les données complémentaires doivent être évaluées afin de déterminer les caractéristiques qualitatives critiques susceptibles d'influer sur la qualité et le comportement du produit ou de la substance médicamenteuse. Chaque caractéristique doit être évaluée séparément, et une évaluation globale des résultats doit être effectuée afin de proposer une période de contre-essais ou une durée de conservation. La période de contre-essais ou la durée de conservation proposée ne doit pas excéder celle prévue pour chacune des caractéristiques.

L'organigramme décisionnel (annexe A) décrit une approche progressive en ce qui a trait à l'évaluation des données sur la stabilité et détermine quand et dans quelle mesure on peut recourir à une extrapolation pour proposer une période de contre-essais et une durée de conservation. L'annexe B fournit 1) des informations sur la façon d'analyser les données à long terme pour les essais sur les caractéristiques quantitatives à partir d'une étude portant sur des facteurs multiples et d'une étude complète ou abrégée, 2) des informations sur la façon d'utiliser l'analyse de régression pour l'évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation, et 3) des exemples de procédés statistiques destinés à déterminer la mise en commun des données de lots différents ou d'autres facteurs. Des lignes directrices supplémentaires figurent dans les ouvrages de référence énumérés ci-dessous; toutefois, les exemples et les ouvrages de référence fournis ne traitent pas de toutes les approches statistiques appropriées.

En règle générale, on suppose que certaines caractéristiques chimiques quantitatives (p. ex., teneur, produits de dégradation, teneur en agent de conservation) d'un produit ou d'une substance médicamenteuse correspondent à une cinétique d'ordre zéro dans des conditions d'entreposage de longue durée¹. Les données portant sur ces caractéristiques doivent, par conséquent, être assujetties au type d'analyse statistique décrit à l'annexe B), y compris la régression linéaire et le test de mise en commun des données de lots

différents. Même si la cinétique des autres caractéristiques quantitatives (p. ex., Ph, dissolution) n'est pas généralement connue, la même analyse statistique peut être appliquée, le cas échéant. Les caractéristiques qualitatives et microbiologiques ne sont pas assujetties à ce type d'analyse statistique.

Dans le présent document, les recommandations relatives aux approches statistiques, ne présument pas que le recours à une évaluation statistique est préférable lorsqu'on est en mesure de démontrer qu'elle n'est pas nécessaire. Toutefois, une évaluation statistique peut être utile, dans certaines circonstances, en appui à l'extrapolation sur la période de contre-essais ou sur la durée de conservation, et peut servir, dans les autres cas, à vérifier la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée.

2.2 Présentation des données

Les données portant sur l'ensemble des caractéristiques doivent être présentées sous une forme appropriée (p. ex., tableau avec chiffrier, graphique, exposé narratif) et une évaluation de ces données doit être comprise dans la présentation. Les valeurs attribuées en tout temps à ces caractéristiques quantitatives doivent être signalées telles qu'elles ont été mesurées (p. ex., teneur en tant que pourcentage de la déclaration figurant sur l'étiquette). Si une analyse statistique est effectuée, le procédé utilisé et les hypothèses sous-jacentes au modèle doivent être mentionnés et justifiés. Un tableau sommaire des résultats de l'analyse statistique ou une présentation graphique des données à long terme doivent être inclus.

2.3 Extrapolation

L'extrapolation désigne la pratique qui consiste à utiliser une série de données connues afin de tirer des conclusions au sujet des données futures. On peut, en vertu de cette extrapolation, proposer dans la présentation que la période de contre-essais ou la durée de conservation soit prolongée au-delà de la période visée par les données à long terme, particulièrement si aucun changement important n'a été observé sous des conditions accélérées. Une extrapolation des données sur la stabilité peut être appropriée ou non selon l'étendue des connaissances relatives au modèle de changement, la pertinence de tout modèle mathématique et l'existence de données complémentaires appropriées. Toute extrapolation doit être effectuée de telle façon que la période de contre-essais ou la durée de conservation prolongée soit valide pour un lot futur accompagné de résultats de tests relativement conformes aux critères d'acceptation de la production.

Une extrapolation des données sur la stabilité suppose que le même modèle de changement continuera de s'appliquer au-delà de la période visée par les données à long terme. L'exactitude du modèle de changement présumé revêt une importance critique lorsqu'on envisage de recourir à l'extrapolation. Au moment de procéder à une estimation de la ligne ou de la courbe de régression afin qu'elle soit conforme aux données à long terme, celles-ci permettent de vérifier l'exactitude du modèle de changement présumé et des méthodes statistiques peuvent être appliquées pour vérifier la pertinence de ces données en fonction de la ligne ou de la courbe théorique. Aucune vérification interne n'est possible au-delà de la période visée par les données à long terme. Ainsi, la période de contre-essais ou la durée de conservation obtenue en vertu de l'extrapolation doit toujours être vérifiée au moyen de données sur la stabilité à long terme supplémentaires dès que ces données sont disponibles. Il faut s'assurer d'inclure dans le protocole de lots prévus dans le cadre de l'engagement une échéance qui correspond à la fin de la période de contre-essais ou de la durée de conservation extrapolée.

2.4 Évaluation des données relatives à la période de contre-essais ou à la durée de conservation des produits ou substances médicamenteux devant être entreposés à la température ambiante

Comme le démontre la présente section, il importe d'adopter une systématique dans l'évaluation des données provenant des études officielles de stabilité. Les données sur la stabilité portant sur chacune des caractéristiques doivent être évaluées de façon séquentielle. Dans le cas des produits ou substances médicamenteux devant être entreposés à la température ambiante, il faut commencer par évaluer tout changement important relevé dans sous des conditions accélérées et, le cas échéant, sous des conditions intermédiaires, et mettre ensuite l'accent sur les tendances et la variabilité des données à long terme. Il s'agit ensuite de définir les circonstances dans lesquelles une extrapolation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation au-delà de la période visée par les données à long terme peut se révéler appropriée. Un organigramme décisionnel est fourni à l'(annexe A) comme outil.

2.4.1 Aucun changement important sous des conditions accélérées

Lorsqu'aucun changement important ne se produit sous des conditions accélérées, la période de contre-essais ou la durée de conservation dépend de la nature des données à long terme et des données recueillies sous des conditions accélérées.

2.4.1.1 Données à long terme et données recueillies sous des conditions accélérées indiquant peu ou pas de changement au fil du temps et peu ou pas de variabilité

Lorsque les données à long terme et les données recueillies sous des conditions accélérées, telles qu'elles s'appliquent à une caractéristique donnée, indiquent peu ou pas de changement au fil du temps et peu ou pas de variabilité, il peut sembler évident que le produit ou la substance médicamenteuse demeurera conforme aux critères d'acceptation pour cette caractéristique pendant la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée. Dans ce cas, une analyse statistique n'est généralement pas jugée nécessaire, mais son absence doit être justifiée. Toute justification peut inclure une discussion portant sur le modèle de changement ou l'absence de changement, la pertinence des données recueillies sous des conditions accélérées, le bilan massique ou d'autres données complémentaires, telles qu'elles sont décrites dans la ligne directrice originale. On peut proposer une extrapolation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation au-delà de la période visée par les données à long terme. On peut aller jusqu'à doubler la période contre-essais ou la durée de conservation, mais elle ne peut pas excéder de plus de 12 mois la période visée par les données à long terme.

2.4.1.2 Données à long terme ou données recueillies sous des conditions accélérées indiquant un changement au fil du temps ou une variabilité

Si les données à long terme ou les données recueillies sous des conditions accélérées pour une caractéristique donnée indiquent un changement au fil du temps ou une variabilité, touchant un ou plusieurs facteurs, une analyse statistique peut être utile pour l'établissement de la période de contre-essais ou de la durée de conservation. Lorsque des différences sont observées en termes de stabilité parmi les lots ou parmi les autres facteurs (p. ex. teneur, volume du contenant ou remplissage) ou combinaisons de facteurs (p. ex. la teneur par rapport au volume ou remplissage) qui empêchent la combinaison de données, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée ne doit pas excéder la période la plus courte tolérée par tout lot, autre facteur ou combinaison de facteurs. Par ailleurs, lorsque les différences peuvent être immédiatement attribuées à un facteur en particulier (p. ex. teneur), différentes durées de conservation peuvent être attribuées à différents niveaux pour le facteur en question (p. ex. différentes teneurs). La cause de ces différences et leur impact global

pour le produit doivent faire l'objet d'une discussion. Une extrapolation qui va au-delà de la période visée par les données à long terme peut être proposée; toutefois, le degré d'extrapolation varie selon que les données à long terme pour la caractéristique sont assujetties ou non à une analyse statistique.

- *Données ne pouvant pas faire l'objet d'une analyse statistique*

Lorsque les données à long terme ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse statistique, mais que des données complémentaires sont fournies, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée peut être augmentée jusqu'à une fois et demie, mais elle ne doit pas excéder de plus de 6 mois la période visée par les données à long terme. Les données complémentaires si pertinentes comprennent les données à long terme satisfaisantes sur des lots de développement qui sont 1) préparés au moyen d'une formulation très proche de celle des lots primaires, 2) fabriqués sur une plus petite échelle que les lots primaires, ou qui sont 3) emballés au moyen d'un système récipient-fermeture semblable à celui des lots primaires.

- *Données pouvant faire l'objet d'une analyse statistique*

Si les données à long terme peuvent faire l'objet d'une analyse statistique, mais qu'aucune analyse n'est effectuée, le degré d'extrapolation doit être le même que si ces données ne pouvaient pas faire l'objet d'une analyse statistique. Toutefois, si une analyse statistique est effectuée, il peut être approprié de proposer une période de contre-essais ou une durée de conservation augmentée jusqu'à une fois et demie, mais elle ne doit pas excéder de plus de 12 mois la période visée par les données à long terme, lorsque la proposition est appuyée par les résultats de l'analyse et les données complémentaires pertinentes.

2.4.2 *Changement important sous des conditions accélérées*

Lorsqu'un changement important* survient sous des conditions accélérées, la période de contre-essais ou la durée de conservation dépend des résultats des études de stabilité recueillis sous des conditions intermédiaires et des conditions à long terme.

- * Remarque : Les changements physiques suivants sont prévisibles sous des conditions accélérées et ne sont pas considérés comme des changements importants qui nécessitent un essai sous des conditions intermédiaires en l'absence de tout autre changement important:
- le ramollissement d'une suppositoire qui a été conçue pour fondre à 37°C, si le point de fusion a été clairement démontré;
 - l'incapacité de se conformer aux critères d'acceptation en matière de dissolution de 12 unités d'une capsules de gélatine ou d'un comprimé enrobé de gel si cette incapacité peut être catégoriquement attribuée à la réticulation.

Toutefois, si la séparation en phases d'un dosage semi-solide survient sous des conditions accélérées, un essai sous des conditions intermédiaires doit être effectué. Les interactions potentielles doivent également être envisagées au moment d'établir qu'aucun autre changement n'est survenu.

2.4.2.1 Aucun changement important sous des conditions intermédiaires

Si aucun changement n'est survenu sous des conditions intermédiaires, une extrapolation au-delà de la période visée par les données à long terme peut être proposée; toutefois, le degré d'extrapolation varie selon que les données à long terme sont assujetties ou non à une analyse statistique.

- *Données ne pouvant faire l'objet d'une analyse statistique*

Lorsque les données à long terme pour une caractéristique donnée ne peuvent faire l'objet d'une analyse statistique, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée peut être prolongée jusqu'à 3 mois au-delà de la période visée par les données à long terme, si elle est appuyée par des données complémentaires pertinentes.

- *Données pouvant faire l'objet d'une analyse statistique*

Lorsque les données à long terme pour une caractéristique donnée peuvent faire l'objet d'une analyse statistique, mais qu'aucune analyse n'est effectuée, le degré d'extrapolation doit être le même que lorsque les données ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse statistique. Toutefois, si une analyse statistique est effectuée, la période de contre-essais ou la durée

de conservation proposée peut être prorogée jusqu'à une fois et demie, mais elle ne doit pas excéder plus que 6 mois la période visée par les données à long terme, si elle est appuyée par une analyse statistique et des données complémentaires pertinentes.

2.4.2.2 Changement important sous des conditions intermédiaires

Lorsqu'un changement important survient sous des conditions intermédiaires, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée ne doit pas excéder la période visée par les données à long terme. De plus, une période de contre-essais ou une durée de conservation plus courte que la période visée par les données à long terme pourra être exigée.

2.5 Évaluation des données relatives à la période des contre-essais ou à la durée de conservation des produits ou substances médicamenteux devant être entreposés à une température inférieure à la température ambiante

2.5.1 Produits ou substances médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur

Les données sur les produits ou substances médicamenteux devant être entreposés au réfrigérateur doivent être évaluées conformément aux mêmes principes écrits à la (section 2.4) qui s'appliquent aux produits ou substances médicamenteux devant être conservés à la température ambiante, sauf si un avis est expressément fourni dans la section ci-dessous. L'organigramme décisionnel qui figure à l'(annexe A) peut servir d'outil.

2.5.1.1 Aucun changement important sous des conditions accélérées

Lorsqu'aucun changement important ne survient sous des conditions accélérées, une extrapolation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation au-delà de la période visée par les données à long terme peut être proposée sur la base des principes décrits à la (section 2.4.1), sauf que le degré d'extrapolation doit être plus limité.

Si les données à long terme et les données recueillies sous des conditions accélérées n'indiquent que peu de changement au fil du temps et peu de variabilité, la période de contre-essais ou la durée de conservation

proposée peut être prorogée jusqu'à une fois et demie, mais elle ne doit pas excéder plus que 6 mois la période visée par les données à long terme, normalement sans qu'une analyse statistique soit effectuée.

Lorsque les données à long terme ou les données recueillies sous des conditions accélérées indiquent un changement au fil du temps ou une variabilité, la période de contre-essais ou la durée de conservation peut être prolongée jusqu'à 3 mois au-delà de la période visée par les données à long terme si 1) les données à long terme peuvent faire l'objet d'une analyse statistique, mais que cette analyse n'est pas effectuée ou si 2) les données à long terme ne peuvent faire l'objet d'une analyse statistique, mais que des données complémentaires pertinentes sont fournies.

Lorsque les données à long terme ou les données recueillies sous des conditions accélérées indiquent un changement au fil du temps ou une variabilité, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée peut être prolongée jusqu'à une fois et demie, mais ne doit pas excéder plus que 6 mois la période visée par les données à long terme si 1) les données à long terme peuvent faire l'objet d'une analyse statistique et qu'une analyse statistique est effectuée et si 2) la proposition est appuyée par les résultats de l'analyse et des données complémentaires pertinentes.

2.5.1.2 Changement important survenu sous des conditions accélérées

Si un changement important survient entre 3 et 6 mois, l'essai réalisé sous des conditions d'entreposage accélérées, la période des contre-essais ou la durée de conservation proposée doit être basée sur les données à long terme. Le recours à une extrapolation n'est pas jugé approprié. De plus, une période de contre-essais ou une durée de conservation plus courte que la période visée par les données à long terme pourrait être exigée. Si les données à long terme indiquent une variabilité, une vérification de la période de contre-essais ou de la durée de conservation proposée au moyen d'une analyse statistique peut être appropriée.

Si un changement important survient au cours des essais effectués durant les 3 premiers mois sous des conditions accélérées, la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée doit être basée sur les données à long terme. Le recours à une extrapolation n'est pas jugé approprié. Une période de contre-essais ou une durée de conservation plus courte que la période visée par les données à long terme pourrait être exigée. Si les

données à long terme indiquent une variabilité, une vérification de la période de contre-essais ou de la durée de conservation proposée au moyen d'une analyse statistique peut être appropriée. De plus, l'impact de tout écart par rapport aux conditions d'entreposage prévues sur l'étiquette (p. ex. durant l'expédition ou la manipulation) doit faire l'objet d'une discussion.

Cette discussion peut être appuyée, le cas échéant, par des essais supplémentaires effectués sur un seul lot du produit ou de la substance médicamenteux sous des conditions accélérées durant une période inférieure à 3 mois.

2.5.2 Produits ou substances médicamenteux devant être entreposés au congélateur

Pour les produits ou substances médicamenteux devant être entreposés au congélateur, la période de contre-essais et la durée de conservation doit être établie à partir des données obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée. Lorsqu'aucune condition de dégradation accélérée n'a été déterminée pour un produit ou substance médicamenteux devant être entreposé au congélateur, on doit effectuer des essais sur un seul lot à température élevée (p. ex., $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) pendant une période qui permet d'observer l'effet d'un écart de courte durée par rapport aux conditions prévues sur l'étiquette (p. ex. durant l'expédition ou la manipulation du produit).

2.5.3 Produits ou substances médicamenteux devant être conservés à moins de 20°C

Pour les produits ou substances médicamenteux destinés à être entreposés à des températures inférieures à 20°C , la période de contre-essais ou la durée de conservation doit être établie à partir des données obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée et au cas par cas.

2.6 Approches statistiques générales

Le cas échéant, une méthode statistique appropriée doit être utilisée pour analyser les données de stabilité des lots primaires obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée dans une présentation originale. Cette analyse a pour but d'établir avec un degré de certitude élevé, une période de contre-essais ou une durée de conservation au cours de laquelle une caractéristique quantitative donnée demeurera conforme aux critères d'acceptation des futurs lots fabriqués, emballés et entreposés dans des circonstances similaires.

Lorsqu'une analyse statistique a été effectuée pour évaluer les données obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée en raison d'un changement au fil du temps ou d'une variabilité, la même méthode statistique doit également être appliquée à l'analyse des données sur les lots prévus dans l'engagement afin de vérifier ou de prolonger la période de contre-essais ou la durée de conservation approuvée initialement.

Une analyse de la régression est considérée comme une approche appropriée pour l'évaluation des données sur la stabilité pour une caractéristique quantitative donnée et pour l'établissement d'une période de contre-essais ou de la durée de conservation. La nature de la relation entre une caractéristique et le temps permettra de déterminer s'il est nécessaire de transformer les données aux fins de l'analyse par régression linéaire. La relation peut être représentée par une fonction linéaire ou non sur une échelle arithmétique ou logarithmique. Dans certains cas, c'est la régression non linéaire qui reflète le mieux le type de relation.

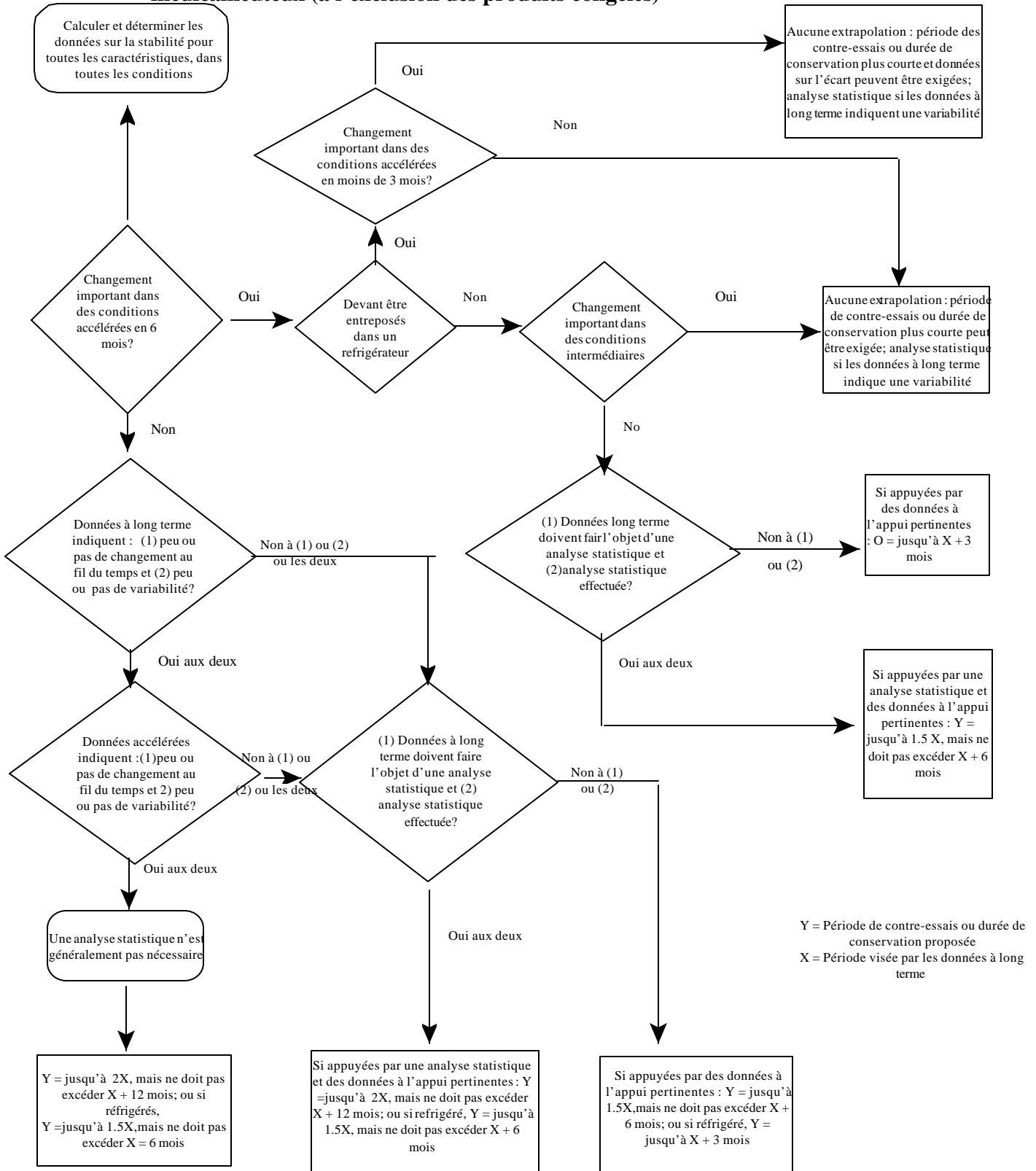
Une approche appropriée pour l'évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation consiste à analyser une caractéristique quantitative (p. ex. teneur, produits de dégradation) en déterminant la date la plus rapprochée où la limite de confiance de 95 % pour la courbe de dégradation moyenne coupe la limite des critères d'acceptation proposés.

Dans le cas d'une caractéristique connue pour décroître avec le temps, la limite de confiance unilatérale inférieure de 95 % doit être comparée aux critères d'acceptation. Dans le cas d'une caractéristique connue pour augmenter avec le temps, la limite de confiance unilatérale supérieure de 95 % doit être comparée aux critères d'acceptation. Dans le cas d'une caractéristique qui peut soit augmenter soit décroître avec le temps, ou dont l'orientation n'est pas connue, des limites de confiance bilatérales de 95 % doivent être calculées et comparées aux critères d'acceptation supérieurs et inférieurs.

La méthode statistique appliquée à l'analyse des données doit tenir compte de l'étude de stabilité afin de donner lieu à une conclusion statistique valide pour la période des contre-essais ou la durée de conservation estimative. L'approche décrite ci-dessus peut être utilisée pour procéder à une estimation de la période de contre-essais pour un ou plusieurs lots lorsque les données sont combinées après un test statistique approprié. Des exemples d'approches statistiques pour l'analyse des données sur la stabilité, à partir d'un ou de plusieurs facteurs, dans le cadre d'études complètes ou abrégées sont incluses à l' (annexe B). Les ouvrages de référence sont fournis à l' (annexe B.6).

3. ANNEXES

Annexe A: Organigramme décisionnel pour l'évaluation des données relatives à période de contre-essais des substances médicamenteuses ou à la durée de conservation des produits médicamenteux (à l'exclusion des produits congelés)



Annexe B: Exemples d'approches statistiques pour l'analyse des données sur la stabilité

La régression linéaire, les tests de mise en commun des données de lots différents et la modélisation statistique décrits ci-dessous constituent des exemples de méthodes et procédés statistiques pouvant être appliqués à l'analyse des données sur la stabilité qui doivent faire l'objet d'une analyse statistique pour une caractéristique quantitative donnée pour laquelle un critère d'acceptation a été proposé.

B.1 Analyse des données sur un seul lot

La nature de la relation entre certaines caractéristiques quantitatives et le temps peut généralement être représentée par une fonction linéaire¹. La (figure 1) indique la ligne de régression pour un produit médicamenteux avec les critères d'acceptation supérieurs et inférieurs de 105 et de 95 % respectivement de la déclaration figurant sur l'étiquette, comprenant des données obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée couvrant une période de 12 mois et une durée de conservation proposée de 24 mois. Dans cet exemple, des limites de confiance bilatérales de 95 % pour la courbe de dégradation moyenne sont appliquées parce qu'on ne sait pas d'avance si la teneur augmentera ou diminuera avec le temps (p. ex., dans le cas d'un produit aqueux emballé dans un contenant semi-perméable). La limite de confiance inférieure coupe le critère d'acceptation inférieur à 30 mois alors que la limite de confiance supérieure ne coupe le critère d'acceptation supérieur qu'à une date ultérieure. Par conséquent, la durée de conservation proposée de 24 mois peut être appuyée par une analyse statistique de la teneur, pourvu que les recommandations fournies aux (Sections 2.4 et 2.5) soient respectées.

Lorsque les données applicables à une caractéristique qui comporte un seul critère supérieur ou inférieur sont analysées, la limite de confiance unilatérale correspondante de 95 % pour la courbe de dégradation moyenne est recommandée. La (figure 2) indique la ligne de régression pour un produit de dégradation dans un produit médicamenteux pour lequel les données obtenues dans des conditions d'entreposage de longue durée couvrent une période de 12 mois et la durée de conservation proposée est de 24 mois, le critère d'acceptation n'étant pas supérieur à 1,4 %. La limite de confiance unilatérale supérieure de 95 % pour la courbe de dégradation moyenne coupe le critère d'acceptation à 31 mois. Par conséquent, la durée de conservation proposée de 24 mois peut être appuyée par une analyse statistique des données sur le produit de dégradation, pourvu que les recommandations fournies aux (sections 2.4 et 2.5) soient respectées.

Si l'approche ci-dessus est privilégiée, on peut s'attendre à ce que la valeur moyenne de la caractéristique quantitative (p. ex. teneur, produits de dégradation) demeure conforme aux critères d'acceptation pendant toute la période de contre-essais ou la durée de conservation selon une limite de confiance de 95 %.

L'approche décrite ci-dessus peut être utilisée pour l'évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation pour un seul lot, pour les lots individuels ou pour des lots multiples lorsqu'ils ont été combinés à la suite de l'appliquant des tests statistiques appropriés décrits aux (sections B.2 à B.5).

B.2 Analyse des données à partir d'un seul facteur, études complètes

Dans le cas d'un produit ou substance médicamenteux offert en une seule teneur et en un contenant d'une seule taille ou de remplissage unique, la période de contre-essais ou la durée de conservation est généralement évaluée en fonction des données sur la stabilité pour un nombre minimal de trois lots. Lorsqu'on analyse les données à partir de ce seul facteur, d'un seul lot, études complètes, deux approches statistiques peuvent être envisagées.

- La première approche vise à déterminer si les données provenant de tous les lots appuient la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée
- La deuxième approche, test de mise en commun des données de lots différents, vise à déterminer si les données provenant des différents lots peuvent être regroupées en une seule estimation générale d'une seule période de contre-essais ou seule durée de conservation.

B.2.1 Évaluation visant à déterminer si tous les lots appuient la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée

Cette approche a pour but de déterminer si la période de contre-essais ou la durée de conservation estimative calculée à partir de tous les lots est supérieure à celle qui est proposée. Il faut procéder en premier lieu à une évaluation des périodes de contre-essais ou des durées de conservation pour les lots individuels en appliquant le procédé décrit à la (section B.1) avec des interceptions et des pentes individuelles ainsi qu'un écart quadratique moyen général calculés à partir de tous les lots. Si chaque lot comporte une période de contre-essais ou une durée de conservation estimative plus longue que celle proposée, cette dernière sera généralement considérée comme appropriée, à condition que la ligne directrice pour l'extrapolation indiquée aux (sections 2.4 et 2.5) soit respectée. Il n'est généralement pas nécessaire de procéder à des tests de mise en commun des données de lots différents ou d'identifier le modèle le plus réduit. Si, toutefois, une ou plusieurs des périodes pour les contre-essais ou des durées de conservation estimatives sont plus courtes que celles qui sont proposées, des tests de mise en commun des données de lots différents peuvent être effectués afin de déterminer si les lots peuvent être combinés pour procéder à une évaluation d'une période de contre-essais ou une durée de conservation plus longue.

Par ailleurs, l'approche ci-dessus peut être appliquée durant le processus de mise en commun des données de lots différents décrit à la (section B.2.2). Si l'on constate que les droites de régression pour les lots ont une pente commune et que les périodes de contre-essais ou les durées de conservation estimatives basées sur une pente commune et des ordonnées individuelles sont plus longues que celles proposées, il n'est pas nécessaire généralement de continuer à tester les ordonnées aux fins de regroupement des lots.

B.2.2 Test de mise en commun des données de lots différents

B.2.2.1 Analyse de la covariance

Avant de regrouper les données provenant de plusieurs lots afin de procéder à une évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation, un test statistique préliminaire doit être effectué afin de déterminer si les droites de régression des différents lots comporte une pente commune et une ordonnée nulle commune. Une analyse de la covariance (ANCOVA) peut être effectuée, lorsque le temps est considéré comme la covariante, pour tester les différences en matière de pentes et d'ordonnées des droites de régression parmi les lots. Chacun de ces tests doit être effectué en utilisant un niveau de signification de 0,25 afin de compenser le faible impact de l'étude en raison de la taille relativement limitée de l'échantillon dans le cadre d'une étude de stabilité officielle.

Si le test conduit au rejet de l'hypothèse de l'égalité des pentes (c.-à-d. s'il existe une différence significative dans les pentes parmi les lots), on ne considère pas approprié de combiner les données sur tous les lots. On peut procéder à une évaluation des périodes de contre-essais ou des durées de conservation des lots individuels dans l'étude de stabilité en utilisant l'approche décrite à la (section B.1), en appliquant les ordonnées et les pentes individuelles ainsi que l'erreur quadratique moyenne calculées en fonction de tous les lots. L'estimation la plus courte parmi les lots devrait être choisie comme la période de contre-essais ou la durée de conservation pour tous les lots.

Si le test conduit au rejet de l'hypothèse de l'égalité des ordonnées, mais n'entraîne pas le rejet de l'égalité des pentes (p. ex. s'il existe une différence significative dans les ordonnées, mais pas dans pentes parmi les lots), les données peuvent être combinées dans le but d'évaluer la pente commune. On doit procéder à une évaluation des périodes de contre-essais

ou des durées de conservation pour les lots individuels dans l'étude de stabilité en appliquant l'approche décrite à la (section B.1), en utilisant la pente commune et les ordonnées individuelles. L'estimation la plus courte parmi les lots doit être choisie comme la période de contre-essais ou la durée de conservation pour tous les lots.

Si les tests portant sur l'égalité des pentes et des ordonnées ne donnent pas lieu à un rejet à un niveau de signification de 0,25 (c.-à-d. s'il n'y a pas de différence significative en matière de pentes et d'ordonnées parmi les lots), les données provenant de tous les lots peuvent être combinées. On peut procéder à l'estimation d'une seule période de contre-essais ou d'une seule durée de conservation à partir des données combinées en utilisant l'approche décrite à la (section B.1) et en l'appliquant à tous les lots. La période de contre-essais ou la durée de conservation estimative calculée à partir des données combinées est habituellement plus longue que celle qui s'applique aux lots individuels parce la ou les limites de confiance pour la courbe de dégradation moyenne diminueront à mesure que le volume de données augmentera lorsque les lots seront combinés.

Les tests de mise en commun des données de lots différents décrits ci-dessus doivent être effectués dans l'ordre approprié afin que les termes des pentes soient testés avant les termes des ordonnées. Le modèle le plus réduit (c.-à-d. les pentes individuelles, la pente commune avec des ordonnées individuelles ou la pente commune avec une ordonnée commune, selon le cas) peut être choisi pour une évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation.

B.2.2.2 Autres méthodes

D'autres procédés statistiques²⁻⁶ que ceux décrits ci-dessus peuvent être utilisés pour l'évaluation de la période de contre-essais ou de la durée de conservation. Par exemple, s'il est possible de déterminer à l'avance la différence acceptable en termes de pente ou encore de période de contre-essais ou de durée de conservation moyenne parmi les lots, un procédé approprié pour l'évaluation de l'équivalence en termes de pente ou de période de contre-essais ou de durée de conservation moyenne peut être utilisé pour déterminer si les données peuvent être regroupées. Toutefois, un tel procédé doit être défini prospectivement, évalué, justifié et, le cas échéant, discuté avec l'organisme de réglementation. Une étude de simulation peut se révéler utile, le cas échéant, pour démontrer que les propriétés statistiques de l'autre procédé choisi sont appropriées⁷.

B.3 Analyse des données à partir de plusieurs facteurs, études complètes

La stabilité du produit ,médicamenteux peut varier dans une certaine mesure selon les différentes combinaisons de facteurs dans le cadre d'études complètes portant sur plusieurs facteurs. Deux approches peuvent être privilégiées lorsqu'on analyse de telles données.

- La première approche vise à déterminer si les données provenant de toutes les combinaisons de facteurs appuient la durée de conservation proposée.
- La deuxième approche, test de mise en commun des données de lots différents, vise à déterminer si les données provenant de différents lots peuvent être combinées en une seule estimation générale d'une seule période de contre-essais ou d'une seule durée de conservation.

B.3.1 Évaluation visant à déterminer si toutes les combinaisons de facteurs appuient la durée de conservation proposée

Cette approche vise à déterminer si les durées de conservation estimatives calculées à partir de toutes les combinaisons de facteurs sont plus longues que celle qui a été proposée. Un modèle statistique qui comprend tous les facteurs et combinaisons de facteurs appropriés doit être élaboré tel qu'il est décrit à la (section B.3.2.2.1), et la durée de conservation doit être évaluée pour chacun des niveaux de facteurs et de combinaisons de facteurs.

Si toutes les durées de conservation calculées à l'aide du modèle original sont plus longues que celle proposée, il n'est pas nécessaire d'élaborer d'autres modèles et la durée de conservation proposée sera généralement appropriée, à condition que la ligne directrice indiquée aux (sections 2.4 et 2.5) soit respectée. Si une ou plusieurs des durées de conservation estimatives sont plus courtes que la durée de conservation proposée, on peut recourir à l'élaboration de modèles telle qu'elle est décrite à la (section B.3.2.2.1). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'identifier le modèle définitif avant de déterminer si les données recueillies appuient la durée de conservation proposée. Les durées de conservation peuvent être calculées à chaque étape du processus d'élaboration de modèles, et si toutes ces durées sont, à une étape donnée, plus longues que celle proposée, il n'est pas nécessaire de tenter de réduire davantage le modèle.

Cette approche peut simplifier l'analyse des données d'une étude de stabilité complexe comportant plusieurs facteurs par comparaison à l'analyse des données décrite à la (section B.3.2.2.1).

B.3.2 Test visant à déterminer la mise en commun des données de lots différents

Les données de la stabilité provenant de différentes combinaisons de facteurs ne doivent pas être combinées à moins qu'elles ne soient appuyées par des tests statistiques visant à déterminer la mise en commun des données de lots différents.

B.3.2.1 Tests portant sur le facteur de lot seulement

Si chaque combinaison de facteurs est examinée séparément, les données sur la stabilité peuvent être testées afin de déterminer la mise en commun des données de lots différents seulement, et la durée de conservation pour chaque combinaison de facteurs autres que ceux portant sur les lots peut être calculée séparément en appliquant le procédé décrit à la (section B.2). Par exemple, dans le cas d'un produit médicamenteux offert en deux teneurs et dans des contenants de quatre tailles différentes, huit séries de données provenant de combinaisons de teneurs/tailles de 2 x 4 peuvent être analysées et huit durées de conservation distinctes doivent être calculées en conséquence. Si l'on veut procéder au calcul d'une seule durée, la durée de conservation estimative la plus courte parmi toutes les combinaisons de facteurs doit être choisie pour le produit. Toutefois, cette approche ne permet pas de se prévaloir de toutes les données disponibles provenant de toutes les combinaisons de facteurs, ce qui donne lieu généralement à des durées de conservation plus courtes que celles obtenues à l'aide de l'approche décrite à la (section B.3.2.2).

B.3.2.2 Test visant à déterminer la mise en commun de tous les facteurs et les combinaisons de facteurs

Si les données de stabilité sont testées afin de déterminer la mise en commun de tous les facteurs et combinaisons de facteurs et que les résultats indiquent que les données peuvent être combinées, on peut obtenir généralement une seule durée de conservation plus longue que celle qui a été calculée sur la base des combinaisons de facteurs individuels. La durée de conservation est plus longue parce que la ou les limites de confiance pour la courbe de dégradation moyenne diminueront à mesure que le volume de données augmentera au moment où les lots, les teneurs, les tailles des contenants ou de remplissage, etc seront regroupés.

B.3.2.2.1 Analyse de la covariance

Une analyse de la covariance peut servir à tester la différence en termes de pentes et d'ordonnées des droites de régression parmi les facteurs et les combinaisons de facteurs^{7,8}. Le procédé vise à déterminer si les données provenant de la combinaison de plusieurs facteurs peuvent être combinées afin de calculer une seule durée de conservation.

Le modèle statistique complet doit inclure les termes des ordonnées et des pentes des interactions et effets principaux et refléter l'erreur de mesure aléatoire. Si l'on est en mesure de justifier que le niveau d'interactions supérieur est très minime, il n'est généralement pas nécessaire d'inclure ces termes dans le modèle. Lorsque les résultats analytiques au point initial sont obtenus à partir de la forme posologique finie avant son emballage, le terme de l'ordonnée du contenant peut être exclu du modèle au complet parce que les résultats obtenus sont communs aux contenants de différentes tailles ou remplissages.

Les tests de mise en commun des données de lots différents doivent être précisés afin de déterminer s'il existe des différences statistiquement significatives parmi les facteurs et les combinaisons de facteurs. Généralement, les tests de regroupement doivent être effectués dans l'ordre approprié de telle façon que les termes de pentes soient testés avant les termes des ordonnées et que les interactions soient testées avant les effets principaux. Par exemple, les tests peuvent porter tout d'abord sur les termes de pentes et ensuite sur les termes des ordonnées de l'interaction de niveau supérieur; on peut tester ensuite les termes des pentes et les termes des ordonnées des effets principaux simples. Le modèle le plus réduit, obtenu après qu'on a établi que tous les termes restants sont importants sur le plan statistique, peut être utilisé pour déterminer les durées de conservation.

Tous les tests doivent être effectués au moyen des niveaux de signification appropriés. Il est recommandé d'utiliser un niveau de signification de 0,25 pour les termes liés aux lots et un niveau de signification de 0,05 pour les termes non liés aux lots. Si les tests de mise en commun des données de lots différents indiquent que

les données provenant des différentes combinaisons de facteurs peuvent être combinées, la durée de conservation peut être déterminée conformément au procédé décrit à la (section B.1) en utilisant les données combinées.

Si les tests en question indiquent que les données provenant de certains facteurs ou combinaisons de facteurs ne doivent pas être combinées, l'une ou l'autre des possibilités suivantes s'applique : 1) une durée de conservation distincte peut être établie pour chaque niveau de facteurs et de combinaisons de facteurs restants dans le cadre du modèle; ou 2) une seule durée de conservation peut être établie parmi tous les niveaux de facteurs et de combinaisons de facteurs restants dans le cadre du modèle.

B.3.2.2.2 Autres méthodes

D'autres procédés statistiques 2-6 que ceux décrits ci-dessus peuvent s'appliquer. Par exemple, un procédé approprié destiné à évaluer l'équivalence en termes de pente ou de durée de conservation moyenne peut être utilisé pour déterminer la mise en commun des données de lots différents. Toutefois, un tel procédé doit être défini prospectivement, évalué, justifié de la façon appropriée et, le cas échéant, faire l'objet de discussions avec l'organisme de réglementation. Une étude en simulation peut être utile, le cas échéant, afin de démontrer que les propriétés statistiques de l'autre procédé sont appropriées 7.

B.4 Analyse des données pour les études appliquant la méthode des extrêmes

Les procédés statistiques décrits à la (section B.3) peuvent être appliqués à l'analyse des données sur la stabilité provenant d'une étude appliquant la méthode des extrêmes. Par exemple, dans le cas d'un produit médicamenteux disponible en trois teneurs (S1, S2 et S3) et des contenants de trois tailles (P1, P2 et P3) et examinés conformément à la méthode des extrêmes pour laquelle seuls les deux tailles extrêmes du contenant (P1 et P3) sont testées, six séries de données provenant des combinaisons de teneurs/tailles de 3 x 2 seront obtenues. Les données peuvent être analysées séparément pour chacune des six combinaisons portant sur l'évaluation de la durée de conservation conformément à la (section B.3.2.1) ou testés aux fins de mise en commun des données de lots différents avant l'évaluation de la durée de conservation conformément à la (section B.3.2.2).

La méthode des extrêmes suppose que la stabilité des teneurs ou des tailles intermédiaires est représentée par la stabilité vérifiée aux extrêmes de certaines variables. Si l'analyse statistique indique que la stabilité des teneurs ou des tailles est différente, les teneurs ou les tailles intermédiaires ne doivent pas être considérées plus stables que la moins stable des extrêmes. Par exemple, s'il est établi que P1 dans le cadre de la méthode des extrêmes ci-dessus est moins stable que P3, la durée de conservation de P2 ne doit pas excéder celle de P1. Aucune interpolation entre P1 et P3 ne doit être considérée.

B.5 Analyse des données pour l'étude appliquant la méthode de la matrice

En vertu de la méthode de la matrice, seule une fraction du nombre total d'échantillons est testée à un point précis dans le temps. Par conséquent, il importe de s'assurer que tous les facteurs et combinaisons de facteurs susceptibles d'influer sur l'évaluation de la durée de conservation ont été testés de la façon appropriée. Afin de garantir une interprétation cohérente des résultats de l'étude et de l'évaluation de la durée de conservation, certaines hypothèses doivent être formulées et justifiées. Par exemple, l'hypothèse selon laquelle la stabilité des échantillons testés est représentative de la stabilité de tous les échantillons doit être valide. De plus, si l'étude n'est pas équilibrée, certains facteurs ou certaines interactions de facteurs pourraient ne pas être évaluables. En outre, pour que différents niveaux de combinaisons de facteurs puissent être regroupés, il se pourrait que l'on doive émettre l'hypothèse que les interactions de facteurs d'ordre supérieur sont négligeables. Comme il est généralement impossible de tester statistiquement l'hypothèse selon laquelle les termes d'un niveau supérieur sont négligeables, une méthode de la matrice ne doit être utilisée que lorsqu'il est raisonnable de supposer que ces interactions sont vraiment minimales, sur la base des données complémentaires.

Le procédé statistique décrit à la (section B.3) peut être appliqué à l'analyse des données sur la stabilité obtenues à partir de l'application de la méthode de la matrice. L'analyse statistique doit clairement identifier la méthode et les hypothèses utilisées. Par exemple, les hypothèses qui sous-tendent le modèle pour lequel les termes des interactions sont négligeables doivent être mentionnées. Si un test préliminaire est effectué dans le but d'éliminer les interactions de facteurs au sein du modèle, le procédé utilisé doit être fourni et justifié. Le modèle final à partir duquel l'évaluation de la durée de conservation sera effectuée doit être mentionné. Le recours à la méthode de la matrice peut donner lieu à une durée de conservation plus courte que celle résultant de l'application d'une étude complète.

Lorsque l'on combine les méthodes extrêmes et de la matrice dans le cadre d'une même étude, les procédés statistiques décrits à la (section B.3) peuvent être appliqués.

B.6 Références

1. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms"
Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms, Wiley-Interscience, 182-185, 1977
2. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes" *Biometrics*, 47:1059-1069, 1991
3. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C., "Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies" *Technometrics*, 34:465-472, 1992
4. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis"
Biometrics, 50:753-763, 1994
5. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-life"
Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section, 196-200, 1990
6. Yoshioka, S., Aso, Y, and Kojima, S., "Assessment of Shelf-life Equivalence of Pharmaceutical Products"
Chem. Pharm. Bull., 45:1482-1484, 1997
7. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multifactor Stability Studies"
Drug Inf. Journal, 31:573-587, 1997
8. Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies"
J. Pharm. Sci., 84:1322-1326, 1995

B.7 Figures

Figure 1

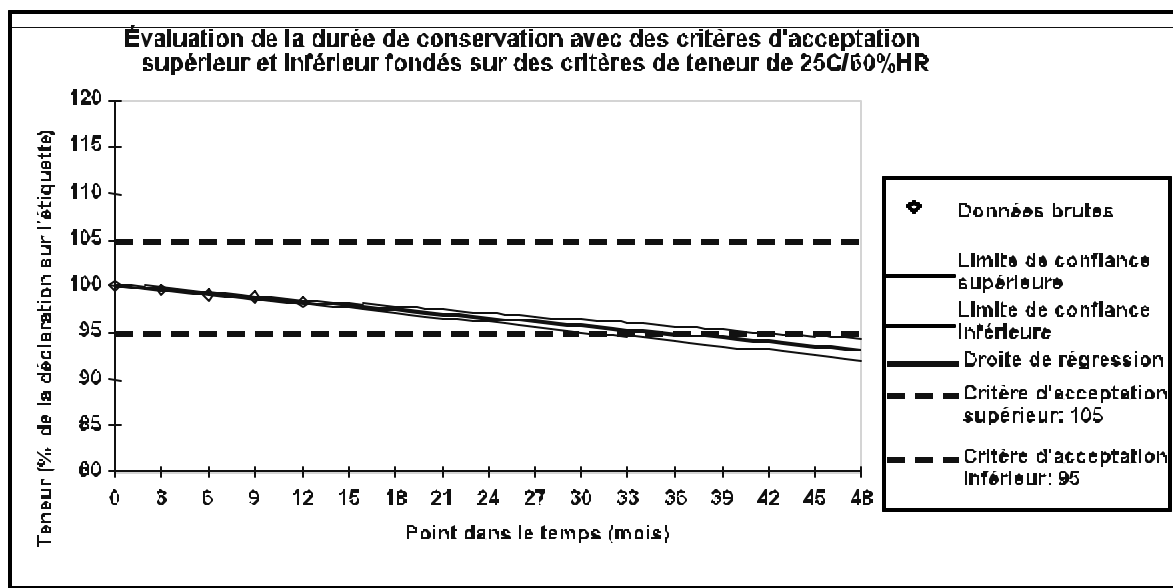


Figure 2

