

## ÉBAUCHE SYNTHÈSE GLOBALE: BIOÉQUIVALENCE (SG-BE)

(version: 2004-05-06)

### AVANT-PROPOS

Les promoteurs peuvent utiliser l' *Ébauche du modèle Synthèse globale - bioéquivalence* (SG-BE) (Module 1.4.2) pour présenter un résumé de la conduite et de l'analyse d'études comparatives clés de biodisponibilité (y compris d'études de bioéquivalence) appuyant une demande d'identification numérique de drogue (DIN), une présentation de nouvelle drogue (PDN) et les suppléments connexes ainsi qu'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) et les suppléments connexes soumis à Santé Canada, conformément au titre 1 ou 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Sont exclues les présentations de produits issus de la biotechnologie et de produits biologiques (annexe D) ainsi que de produits radiopharmaceutiques (annexe C).

Lorsque qu'une SG-BE est remplie pour une présentation appuyée uniquement par des études comparatives clés de biodisponibilité pour établir l'innocuité et l'efficacité du produit, il n'est pas nécessaire de remplir les modules 2.4-2.7 du CTD.

Les sections portant sur l'administration, les identificateurs et le statut à des fins de suivi ainsi que la gestion de projet sont remplies par la Direction des produits thérapeutiques. Toutes les autres doivent l'être par le promoteur. Dans le cas où une section ne s'appliquerait pas, inscrire la mention « Sans objet » à l'endroit approprié, *accompagnée d'une note explicative*. La présentation de résumés sous forme de tableau, le cas échéant, est encouragée. En outre, chaque section du modèle devrait renvoyer aux documents à l'appui ou aux données originales dans la demande.

Tel quel, le document ne permet de décrire qu'une seule étude. Cependant, si une présentation est appuyée par plusieurs études comparatives clés de biodisponibilité, le promoteur n'a qu'à copier les parties requises du modèle et à les coller dans l'original. Il faudrait alors ajouter un en-tête pour indiquer à quelle étude renvoie la ou les sections copiées.

Pour de plus amples renseignements, les promoteurs sont priés de consulter les documents d'orientation de Santé Canada (p. ex. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Préparation de données comparatives de biodisponibilité dans le format CTD*).

Lorsque vous rempissez le modèle SG-BE, veuillez supprimer cet avant-propos.

To/A:	[Gestionnaire de division] [Division chargée de l'examen] [Bureau]
From/De:	[Nom] [Division chargée de l'examen] [Bureau]

Security Classification-Classification de sécurité: HC Protected
File - référence: [N° de dossier du RC]
Date:

## Ébauche synthèse globale: bioéquivalence (SG-BE)

À l'usage de la DPT seulement:

ZONE ADMINISTRATIVE	
Marque nominale (exclusive) du médicament	
Nom commun, ou non exclusif, du médicament	
Nom propre, commun ou non exclusif de la substance médicamenteuse	[ingrédient(s) actif(s)]
Nom/n° de code	
Promoteur/fabricant	
Classification thérapeutique du médicament	
Forme posologique/concentration(s)	
Voie d'administration	

IDENTIFICATEURS DE SUIVI ET SITUATION DE LA DEMANDE	
Type de présentation	<b>G PDN      G SPDN      G MDO</b> <b>G PADN      G SPADN      G DDIN</b>  S'il y a lieu : <b>G NIA</b> <b>G Rép. à un ANC      G Rép. à un ADI</b> <b>G Examen prioritaire</b> <b>G Rép. à un engagement résultant d'un ACC</b> <b>G AA-ACC</b>
Date acceptée pour l'examen	

Date visée par la DPT	[selon le SSPD]
N° de dossier du RC	
N° de contrôle du SSPD	[n° du SSPD]
Données présentées	[information et documents originaux – nombre de volumes, de CD-ROM, de disquettes]
Achèvement de l'examen	<b>G AC</b> <b>G Recomm. à un autre bureau</b> <b>G ADI</b> <b>G ADI/ret.</b> <b>G ANC</b> <b>G ANC/ret.</b> <b>G ANS</b> <b>G LNO</b> <b>G Recomm. d'un DIN [pour les DDIN seulement]</b> Date :
Énoncés à inclure dans l'avis	Aller à la page :
Note à d'autres unités chargées de l'examen	Aller à la page :
Modifications à la monographie du produit	Aller à la page :

SECTION DE LA GESTION DE PROJET	
Gestionnaire de projet	
Bureau responsable de l'examen	<b>G BSP</b> <b>G BCMP</b> <b>G BMOSR</b> <b>G BGMIV</b> <b>G BCASN</b>
Date visée pour l'achèvement de l'examen	[selon le plan d'examen]
Évaluateurs des caractéristiques non cliniques	
Évaluateurs des caractéristiques cliniques  BD/BE comparatives Évaluateur primaire Collègue évaluateur	
Évaluateurs des caractéristiques chimiques et de la fabrication	

Consultations	<b>G</b> S/O <b>G</b> Bureau de la science <b>G</b> Comité consultatif scientifique de la DPT <b>G</b> Autre (préciser : _____)
Évaluateur(s) des étiquettes (DIP)	

*Le promoteur/fabricant doit remplir cette partie:*

Promoteur/fabricant	
Marque nominative	
Ingrédient(s) actif(s)	
Form posologique	
Concentration(s)	
Personne-ressource	
Téléphone	
Télécopieur	

<b>Tableau présentant la composition de la ou des formulation(s) proposée(s)</b>
--

*(Préciser l'emplacement de la formule originale dans la présentation)*

*(Indiquer la composition de chaque concentration de produit en utilisant le tableau ci-dessous. Dans le cas des formes posologiques orales solides, le tableau ne devrait contenir que les ingrédients présents dans le noyau du produit. Un autre tableau devrait être rempli pour les ingrédients de l'enrobage, le cas échéant)*

Composé et norme de qualité	Fonction	Concentration (allégation de l'étiquette)			
		XX mg		XX mg	
		Quantité par unité	%*	Quantité par unité	%*
TOTAL					

*\*tous les ingrédients doivent être exprimés en pourcentage du poids total du noyau ou de l'enrobage*

## 1.0 Renseignements pour le Canada

### 1.1 Confirmation du produit de référence canadien

*(Volume et numéro de page de la présentation où se trouve une copie du ou des reçus d'achat ou la conformation écrite signée qui atteste que le produit de référence a été acheté au Canada)*

### 1.2 Justification de l'utilisation d'un produit de référence canadien acheté à l'extérieur du Canada

### 1.3 Demandes d'exemption

*(Si des données comparatives de biodisponibilité n'ont pas été présentées pour toutes les concentrations, le promoteur doit indiquer les raisons scientifiques de l'absence de ces données. Des questions telles que la proportionnalité des formulations qui se trouvent dans la présentation devraient être abordées)*

### 1.4 Certificats d'analyse

*(Préciser l'emplacement du certificat d'analyse dans la présentation)*

### 1.5 Étiquetage du produit

*(Préciser l'emplacement des étiquettes dans la présentation)*

#### 1.5.1 Monographie du produit

#### 1.5.2 Étiquettes intérieures et extérieures

## 1.6 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 1.0 – À l'usage de la DPT seulement

## 2.0 Identification des caractéristiques du médicament et des propriétés de la forme posologique: détermination des normes applicables

### 2.1 Préciser le ou les type(s) de formulation compris dans la présentation

*(p. ex. libération immédiate, gastro-résistant à libération modifiée)*

### 2.2 Indication(s) d'emploi

### 2.3 Indiquer si la forme posologique est un produit mixte

*(c.-à-d. la formulation contient-elle plus d'une substance médicamenteuse? Si tel est le cas, veiller à ce que les sections suivantes soient remplies en fonction des deux ingrédients)*

### 2.4 Nom commun ou dénomination officinale du ou des ingrédient(s) actif(s)

2.5 L'évaluation de la bioéquivalence repose-t-elle sur le composé d'origine ou sur le métabolite? *(Si l'évaluation repose sur le métabolite, une justification expliquant pourquoi le composé d'origine ne peut être utilisé devrait être fournie)*

2.6 Caractéristiques physico-chimiques

(i) Solubilité dans l'eau

2.7 Caractéristiques pharmacocinétiques  
*(Mentionner les sources de tous les renseignements présentés dans cette section)*

2.7.1 Absorption

- (i) Identifier le ou les principaux sites d'absorption
- (ii) Résumer les renseignements présentés sur la vitesse et le degré d'absorption des formes posologiques pertinentes *(Notamment les valeurs indiquées pour la SSC, la  $T_{max}$  et la  $C_{max}$ )*
- (iii) Indiquer tout effet signalé de la prise de nourriture sur l'absorption

2.7.2 Distribution

- (i) Identifier le ou les site(s) de distribution
- (ii) Indiquer le degré de fixation aux protéines *(en pourcentage du médicament total)*

2.7.3 Élimination

- (i) Indiquer la ou les voie(s) et le pourcentage d'élimination du médicament attribuable à chacune de ces voies
- (ii) Préciser la demi-vie d'élimination terminale du médicament

2.7.4 Métabolisme

- (i) Indiquer le ou les site(s) et la ou les voie(s) du métabolisme
- (ii) Préciser le degré du métabolisme de premier passage

2.7.5 Autres considérations pharmacocinétiques

- (i) Indiquer si le polymorphisme génétique affecte la pharmacocinétique de ce médicament (*Mentionner la ou les voie(s) métabolique(s) touchée(s) et les préoccupations liées à la toxicologie*)
- (ii) Indiquer si la substance est chirale. Préciser les effets de la chiralité sur l'activité et la pharmacocinétique de la substance (*Accorder une attention particulière à la stéréospécificité de l'absorption et au métabolisme*)
- (iii) Si la substance est chirale, a-t-on eu recours à une analyse stéréospécifique? Si tel n'est pas le cas, présenter une justification
- (iv) Indiquer si le médicament présente une cinétique non linéaire à l'intérieur de la fourchette habituelle. Il faut accorder une attention particulière à l'absorption et au métabolisme de premier passage.  
(*Indiquer les concentrations du médicament présentant une cinétique non linéaire et les explications connues à ce sujet*)
- (v) Indiquer si la capacité du métabolisme est limitée  
(*Si tel est le cas, présenter de l'information sur les doses touchées par les limitations de la capacité*)

## 2.8 Questions liées au traitement et à la toxicité

- (i) Indiquer le ou les site(s)/mécanisme(s) d'action
- (ii) Préciser si le délai d'action est important
- (iii) Indiquer la marge thérapeutique normale du médicament
- (iv) Indiquer la concentration minimale du médicament à laquelle on observe des effets toxiques
- (v) Indiquer si le médicament est jugé très toxique
- (vi) Indiquer si l'on considère que le médicament a une marge thérapeutique étroite  
tate

2.9 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 2.0 – À l'usage de la DPT seulement

### 3.0 Études biopharmaceutiques Biodisponibilité comparative et bioéquivalence

#### 3.1 Résumé des études de biodisponibilité/bioéquivalence qui ont été réalisées

*(Décrire brièvement chacune des études comparatives de biodisponibilité comprises dans la présentation)*

#### 3.2 Des données comparatives de biodisponibilité ont-t-elles été présentées pour toutes les concentrations?

*(Si des données comparatives de biodisponibilité n'ont pas été présentées pour toutes les concentrations, il faut indiquer les raisons scientifiques de l'absence de ces données. Les questions telles que la proportionnalité des formulations qui se trouvent dans la présentation devraient être abordées à la section 1.3 – Demandes d'exemption)*

*Les sections 3.3 à 9.0 ci-dessous devraient être copiées et remplies séparément pour chaque étude comparative de base de la biodisponibilité ayant été réalisée. De plus, les sections 1.1 à 1.4 doivent aussi être copiées et remplies pour chaque étude comparative de base de la biodisponibilité.*

#### 3.3 RAPPORT D'ÉTUDE CLINIQUE

Étude #:

Titre de l'étude:

Emplacement du protocole d'étude:

Date du début et de la fin de chacune des phases de l'étude clinique:

#### 3.4 ÉTHIQUE

- (a) Nom du comité d'examen, date de l'approbation du protocole et du formulaire de consentement, emplacement de la lettre d'approbation dans la présentation
- (b) Indiquer l'emplacement d'un exemplaire de référence de la formule de consentement éclairé

#### 3.5 CHERCHEURS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ÉTUDE

- (a) Nom du ou des chercheurs principaux *(Préciser l'emplacement des CV dans la présentation)*



- (b) Établissement clinique (Nom et adresse postale complète)
- (c) Laboratoires cliniques (Nom et adresse postale complète)
- (d) Laboratoires d'analyse (Nom et adresse postale complète)
- (e) Entreprise qui a réalisé les analyses pharmacocinétiques/statistiques (Nom et adresse postale complète)

### 3.6 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

*Décrire brièvement les objectifs de l'étude*

### 3.7 PLAN DE L'ÉTUDE

#### 3.7.1 Conception et plan d'ensemble de l'étude – Description

*(En une ou deux phrases, décrire le type de conception de l'étude)*

#### 3.7.2 Sélection de la population de l'étude

##### 3.7.2.1 Critères d'inclusion

##### 3.7.2.2 Critères d'exclusion

*(Dresser la liste des critères d'exclusion qui s'appliquaient aux sujets)*

##### 3.7.2.3 Patients éliminés du traitement ou de l'évaluation

###### (a) Nombre de sujets qui ont été inscrits à l'étude

*(Tous les sujets, y compris les remplaçants, les abandons et les retraits)*

###### (b) Abandons

*(Indiquer tous les abandons par sujet, donner les raisons de l'abandon et le moment de l'étude où l'abandon est survenu)*

##### 3.7.2.4 Examen médical

*(La présentation devrait comprendre des données individuelles)*

###### (a) Énumérer les critères utilisés et tous les tests réalisés afin d'évaluer l'état de santé des sujets

###### (b) Indiquer quand les tests ont été réalisés

(c) Valeurs normales au lieu d'étude

*(Indiquer l'emplacement dans la présentation des valeurs normales au lieu d'étude en ce qui concerne les résultats des examens biochimiques du sang, des examens hématologiques et de l'analyse biochimique de l'urine)*

(d) Signaler tous les résultats qui ne se situaient pas dans les valeurs normales au lieu d'étude Report any results that were outside of study site normal values

*(Indiquer l'emplacement dans la présentation du résumé des valeurs anormales)*

### 3.7.3 Traitements administrés

#### 3.7.3.1 Produit à l'étude

- (a) Concentration (libellé de l'étiquette) du ou des produit(s) utilisé(s) lors de l'étude comparative de base de la biodisponibilité
- (b) Numéro de lot et date de fabrication du produit à l'étude
- (c) Puissance (contenu mesuré) de la formulation à l'étude en pourcentage du libellé de l'étiquette *(Cette information devrait renvoyer à l'emplacement du certificat d'analyse dans la présentation)*

#### 3.7.3.2 Produit de référence

- (a) Nom et fabricant du produit de référence
- (b) Liste de la ou des forme(s) posologique(s) et de la ou des concentration(s) mis(es) sur le marché au Canada par le fabricant du produit de référence
- (c) Concentration (libellé de l'étiquette) du ou des produit(s) utilisé(s) dans l'étude comparative de base de la biodisponibilité *(This information should be cross-referenced to the location of the certificate of analysis in the submission)*
- (d) Numéro de lot et date de péremption du produit de référence
- (e) Puissance (contenu mesuré) de la formulation de référence en pourcentage du libellé de l'étiquette *(Cette information devrait renvoyer à l'emplacement du certificat d'analyse dans la présentation)*

### 3.7.4 Sélection des doses à l'étude

(a) Indiquer les doses qui ont été administrées

(Indiquer le nombre d'unités posologiques comprenant une dose unitaire, p. ex. 400 mg, à raison de 1 comprimé de 400 mg ou de 2 comprimés de 200 mg)

3.7.5 Sélection et chronologie de la dose de chaque patient

(a) Préciser le volume et le type de liquide consommé avec la dose

(b) Intervalle entre les doses (c.-à-d. temps d'élimination)

(c) Protocole d'administration de la nourriture et du liquide

(d) Restrictions liées à la posture et à l'activité physique pendant l'étude

3.7.6 Insu

3.7.6.1 Préciser si l'étude a été faite à l'insu de l'un ou l'autre des participants suivants. Si ce n'est pas le cas, cela devrait faire l'objet d'une explication

(a) superviseurs de l'étude

(b) sujets

(c) analystes

3.7.6.2 Identifier le détenteur du code de l'étude et le moment où le code a été percé

3.7.7 Mesures des concentrations de médicaments

3.7.7.1 Liquide(s) biologique(s) prélevé(s)

3.7.7.2 Protocole d'échantillonnage

(a) Nombre d'échantillons prélevés par sujet

(b) Volume de liquide prélevé par échantillon

(c) Volume total de liquide prélevé par sujet pour les différentes phases de l'étude

(d) Préciser les moments où des échantillons ont été prélevés au cours de l'étude

(e) Signaler tout écart par rapport au protocole d'échantillonnage

*(Préciser l'emplacement du résumé dans la présentation)*

*(Décrire et expliquer les raisons des écarts par rapport au protocole d'échantillonnage.*

*Analyser les répercussions sur l'étude. Indiquer si les écarts ont été pris en considération dans les analyses pharmacocinétiques.)*

3.7.7.3 Manipulation des échantillons

(a) Décrire la méthode de prélèvement des échantillons

(b) Décrire les modalités de manipulation et de conservation des échantillons

3.8 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 3.0 – À l'usage de la DPT seulement

4.0 PATIENTS À L'ÉTUDE

4.1 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base

(a) Décrire la population de l'étude

*(c.-à-d. normale, bénévoles adultes en bonne santé ou patients)*

(b) Résumé de l'origine ethnique et du sexe des sujets

*(La présentation devrait comprendre des données individuelles)*

(c) Signaler les sujets qui présentent des caractéristiques spéciales et mentionner les caractéristiques notables *(p. ex. acétylateurs rapides de la debrisoquine)*

(d) Fourchette d'âge et âge moyen des sujets ± écart type

*(La présentation devrait comprendre des données individuelles)*

(e) Fourchette de taille et de poids et taille et poids moyens des sujets ± écart type

*(La présentation devrait comprendre des données individuelles)*

(f) Signaler les sujets qui s'écartent de plus de 15 % des valeurs présentées dans un tableau de la taille et du poids standard

4.2 Nombre de fumeurs ayant participé à l'étude

(a) Indiquer combien de cigarettes par jour fume le sujet

(b) Analyser les répercussions sur l'étude

4.3 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 4.0 – *À l'usage de la DPT seulement*

5.0 ÉCARTS PAR RAPPORT AU PROTOCOLE

5.1 Écarts par rapport au protocole pendant l'étude clinique

*(Décrire tous les écarts qui sont survenus et analyser leurs répercussions en ce qui concerne la bioéquivalence)*

5.2 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 5.0 – *À l'usage de la DPT seulement*

6.0 ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

6.1 Signaler les événements indésirables qui ont été observés

*(Dresser la liste des événements indésirables par numéro de sujet. Préciser si des réactions se sont produites après l'administration du produit à l'étude ou du produit de référence, signaler toutes les relations de cause à effet et noter tous les traitements qui ont été nécessaires. Indiquer l'emplacement de ce résumé dans la présentation)  
(Examiner les répercussions des événements indésirables observés en ce qui concerne la bioéquivalence)*

7.0 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ —

Résultats d'efficacité et tableau des données individuelles des patients

7.1 Présentation des données

(a) Indiquer l'emplacement dans la présentation des tableaux des concentrations moyennes et individuelles des sujets

(b) Indiquer l'emplacement dans la présentation des courbes (moyennes et individuelles) en échelle linéaire et semi-logarithmique des concentrations de médicament en fonction du temps chez les sujets

7.2 Paramètres pharmacocinétiques

*(Remplir les tableaux suivants pour indiquer les données brutes et les données de puissance corrigées, modifier les unités au besoin. Vous trouverez un ensemble de tableaux pour l'étude à dose unique et l'étude à l'état d'équilibre. Effacer les tableaux qui n'ont pas été utilisés)*

(a) Les paramètres suivants ont été calculés:

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE  
 BIODISPONIBILITÉ POUR LES ÉTUDES À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE**  
 [Tableau des études sur une dose unique]

Nom de la substance à analyser ( __ x __ mg) De données mesurées <b>valeurs non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC <sub>T</sub> ‡ (unités)				
SSC <sub>I</sub> (unités)				
C <sub>max</sub> (unités)				
T <sub>max</sub> § (h)				
T <sub>1/2</sub> € (h)				

\* Identification du produit à tester.

† Identification du produit de référence, notamment le fabricant et la provenance (pays d'achat).

‡ On recommande de remplacer les médicaments SSC<sub>T</sub> qui ont une emi-vie supérieure à vingt-quatre heures par de médicaments SSC<sub>0-72</sub>.

§ Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV%), soit sous forme de médiane (étendue des valeurs) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV%).

# Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>T</sub>, SSC<sub>I</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

<b>valeurs corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC <sub>T</sub> ‡ (unités)				
SSC <sub>I</sub> (unités)				
C <sub>max</sub> (unités)				

# Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>T</sub>, SSC<sub>I</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE  
 BIODISPONIBILITÉ POUR LES ÉTUDES À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE**  
 [Tableau des études multidoses]

Nom de la substance à analyser ( ___ x ___ mg) De données mesurées <b>valeurs non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC <sub>tau</sub> (unités)				
C <sub>max</sub> (unités)				
C <sub>min</sub> (unités)				
T <sub>max</sub> § (h)				
FL¶ (%)				

\* Identification du produit à tester.

† Identification du produit de référence, notamment le fabricant et la provenance (pays d'achat).

§ Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV%), soit sous forme de médiane (étendue des valeurs) seulement.

¶ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV%).

# Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>tau</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

<b>valeurs corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC <sub>tau</sub> (unités)				
C <sub>max</sub> (unités)				
C <sub>min</sub> (unités)				

# Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>tau</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

**(b) Rapport de la SCC<sub>T</sub> à SCC<sub>I</sub>**

*(Indiquer le rapport moyen pour le produit à l'étude et le produit de référence)*

(c) Autres paramètres calculés

(Nommer ces paramètres et présenter la moyenne pour le produit à l'étude et le produit de référence)

7.3 Analyse statistique

(Présenter les résultats suivants de l'analyse de la variance (ANOVA) après transformation logarithmique de la  $SCC_T$  et de la  $C_{MAX}$  et les autres paramètres pertinents, p. ex. dans le cas des études à l'état d'équilibre,  $SCC_T$ ,  $C_{MAX}$ , et  $C_{MIN}$ )

(a) Erreur quadratique moyenne, CV calculé et degrés de liberté associés

(Mentionner l'emplacement du tableau dans la présentation)

Paramètre pharmacocinétique	EQM	CV	DL
$SSC_T$			
$SSC_I$			
$C_{max}$			

7.4 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 7.0 – À l'usage de la DPT seulement

7.5 Commentaires au sujet de l'évaluation statistique des données présentées sur les sujets, tel qu'indiqué à l'annexe A – À l'usage de la DPT seulement

8.0 RAPPORT SUR L'ÉTUDE ANALYTIQUE

8.1 Technique d'analyse

8.1.1 Protocole d'analyse

(Préciser l'emplacement du protocole d'analyse)

8.1.2 Nommer la ou les substance(s) qui ont été analysée(s)

8.1.3 Indiquer la technique d'analyse qui a été utilisée

8.1.4 Indiquer la méthode de détection

8.1.5 Indiquer l'étalon interne



8.1.6 Si la technique est tirée d'une publication, donner la référence

8.1.7 Signaler les dérogations au protocole

8.1.8 Dates de l'analyse des échantillons d'un sujet

8.1.9 Plus longue période de conservation des échantillons d'un sujet

*(Indiquer le temps qui s'est écoulé entre le jour où l'échantillon a été prélevé et le dernier jour où l'échantillon du sujet a été analysé)*

8.1.10 Préciser si tous les échantillons d'un sujet donné ont été analysés ensemble au cours d'une même série d'analyse

8.2 Courbes d'étalonnage

*(Indiquer l'emplacement dans la présentation des données brutes tabulées et des données estimées par rétrocalcul, accompagnées des données statistiques descriptives)*

(a) Indiquer le nombre et la concentration des étalons témoin utilisés

(b) Indiquer le nombre de courbes exécutées au cours de l'étude

(c) Résumer les données descriptives, notamment la pente, le point de rencontre et les coefficients de corrélation

(d) Décrire le modèle de régression utilisé, y compris la pondération

(e) Indiquer la limite de dosage

*(Résumer les données sur la précision et l'exactitude au cours d'une même journée et d'une journée à l'autre à la limite de dosage)*

(f) Indiquer le seuil de détection

8.3 Échantillons de contrôle de la qualité

(a) Préciser les concentrations des échantillons de contrôle de la qualité, la date de leur préparation et les conditions de conservation utilisées avant leur analyse

(b) Indiquer le nombre d'échantillons de contrôle de la qualité dans chaque série d'analyse, par concentration

#### 8.4 Précision et exactitude

- (a) Résumer les données sur la précision et l'exactitude au cours d'une même journée et d'une journée à l'autre des échantillons de contrôle de la qualité analysés pendant l'analyse des échantillons des sujets et la précision au cours d'une même journée des étalons par rétrocalcul

#### 8.5 Analyses répétées

- (a) Énumérer les analyses répétées en indiquant le numéro d'identification de l'échantillon et préciser, pour chaque analyse : la valeur initiale obtenue, la raison pour laquelle l'analyse a été répétée, la ou les valeur(s) obtenue(s) à la répétition, la valeur acceptée ainsi que la raison de son acceptation

- (b) Indiquer le nombre de répétitions exprimé en pourcentage du nombre total d'échantillons analysés

#### 8.6 Chromatogrammes

*(Indiquer l'emplacement des chromatogrammes des échantillons dans la présentation. Les chromatogrammes doivent être soumis pour au moins un cinquième (20 %) des sujets (maximum de 5 sujets) et doivent être obtenus à partir d'un minimum de deux séries d'analyses. Un ensemble complet comprend les étalons, les échantillons de contrôle de la qualité et les échantillons pré-dose et post-dose des sujets pour les deux phases. Les étiquettes des chromatogrammes doivent porter clairement les mentions suivantes : la date d'analyse; le numéro d'identité du sujet; la période d'étude; le moment de l'échantillonnage; l'analyte; l'étalon ou échantillon de contrôle de la qualité, avec indication de la concentration; les pics de l'analyte et de l'étalon interne; et les hauteurs et/ou aires des pics)*

8.7 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 8.0 – *À l'usage de la DPT seulement*

### 9.0 RAPPORT DE VALIDATION DES ANALYSES

#### 9.1 Précision et exactitude

- (a) Résumer les données sur la précision et l'exactitude au cours d'une même journée et d'une journée à l'autre lors de la validation des analyses
- (b) Résumer les données sur la précision et l'exactitude au cours d'une même journée et d'une journée à l'autre lors de la revalidation des analyses *(Le cas échéant)*

#### 9.2 Stabilité

*(Pour chacune des sections suivantes, indiquer l'emplacement des données brutes, donner une description de la méthodologie utilisée et un résumé des données)*

- (a) Résumer les données sur la stabilité dans des conditions de conservation prolongée
- (b) Résumer les données sur la stabilité dans des conditions de congélation-décongélation
- (c) Résumer les données sur la stabilité dans les conditions ambiantes
- (d) Résumer les données sur la stabilité pendant le séjour dans l'échantillonneur automatique
- (e) Résumer les données provenant de toute autre étude de stabilité ayant été réalisée  
*(p. ex. stabilité de la solution de réserve)*

### 9.3 Spécificité

*(Méthodologie utilisée pour vérifier la spécificité à l'égard de composés endogènes/exogènes et les résultats)*

### 9.4 Récupération

*(Méthode et résultats de l'évaluation pour la substance à analyser et l'étalon interne, notamment la moyenne et le CV en %)*

9.5 Commentaires faisant suite à l'examen de la section 9.0 – À l'usage de la DPT seulement

10.0 Résumé de la correspondance entre le promoteur/fabricant et la DPT – À l'usage de la DPT seulement

11.0 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS – À l'usage de la DPT seulement

*(Indiquer l'emplacement de la lettre d'attestation de la présentation et les signataires)*