



AVIS

Notre référence: 03-118449-498

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: *Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et substances pharmaceutiques - ICH thème Q1D*

La ligne directrice susmentionnée donne suite aux recommandations concernant l'application de la méthode de la matrice et de la méthode des extrêmes aux études de stabilité effectuées conformément aux principes de la ligne directrice apparentée *Q1A(R) de l'ICH- Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux*. Un plan d'étude complet est un plan qui prévoit l'analyse des échantillons de chaque combinaison de tous les facteurs du plan à tous les points dans le temps. Un plan d'étude réduit (p. ex., méthode de la matrice ou méthode des extrêmes) est un plan où les échantillons de chaque combinaison de facteurs ne sont pas testés à tous les points dans le temps. La présente ligne directrice définit des principes bien précis pour des situations où il est possible d'utiliser la méthode de la matrice ou la méthode des extrêmes.

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

Application de la méthode des extrêmes et de la méthode
de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et
substances pharmaceutiques
ICH thème Q1D

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-dpbt/>**

© 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: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products

N° de catalogue H49-174/2003F

ISBN 0-662-88250-4

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.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectifs	<u>1</u>
1.2	Historique	<u>1</u>
1.3	Portée	<u>1</u>
2.	LIGNES DIRECTRICES	<u>1</u>
2.1	Généralités	<u>1</u>
2.2	Applicabilité des tests réduits	<u>2</u>
2.3	Méthodes des extrêmes	<u>2</u>
	2.3.1 Variables	<u>3</u>
	2.3.2 Facteurs considérer et risques potentiels	<u>4</u>
	2.3.3 Exemple d'une étude	<u>4</u>
2.4	Méthode de la matrice	<u>5</u>
	2.4.1 Variables	<u>5</u>
	2.4.2 Facteurs à considérer	<u>6</u>
	2.4.3 Exemples	<u>7</u>
	2.4.4 Applicabilité et degré de réduction	<u>10</u>
	2.4.5 Risque potentiel	<u>10</u>
2.5	Évaluation des données	<u>11</u>

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs

Le présent document d'orientation est un guide expliquant les recommandations relatives à l'application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux tests de stabilité effectués conformément aux principes décrits dans le document d'orientation Q1A(R) de l'ICH intitulé « Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses » (ci-après nommé le document d'orientation principal).

1.2 Historique

Selon le document d'orientation principal, la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice peuvent être appliquées, lorsque cela est justifié, aux tests de nouveaux produits et substances médicamenteux. Aucune explication n'est cependant fournie ce sujet.

1.3 Portée

Ce document constitue un guide concernant l'application de la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice. Des principes spécifiques y sont définis en rapport avec des situations dans lesquelles les méthodes mentionnées ci-dessus peuvent s'appliquer. Les exemples fournis ne doivent en aucun cas être considérés comme la solution unique ou la méthode la mieux appropriée à tous les cas.

2. LIGNES DIRECTRICES

2.1 Généralités

Une étude complète porte sur toutes les combinaisons de chacune des variables à tous les intervalles dans le temps. Un étude abrégée n'inclus pas toutes les combinaisons de variables, à tous les intervalles dans le temps. L'étude réduite peut parfois remplacer l'étude complet lorsque de multiples variables sont en jeu. Elle doit cependant permettre de prévoir adéquatement la période pour les réanalyses ou la durée d'entreposage. Avant d'envisager une étude réduite, il faut examiner et justifier certaines hypothèses. Il faut également évaluer le risque que peut représenter l'établissement d'une période de réanalyse plus courte ou une durée d'entreposage réduite que celles obtenues à partir d'une étude complète, en raison d'un moins grand nombre de résultats recueillis.

Pendant les études réduites, il est possible de passer à une étude complète ou moins réduite. Il faut alors justifier le changement et respecter les principes pertinents. Le cas échéant, il faudra apporter les ajustements appropriés à l'analyse statistique pour tenir compte de l'augmentation de la taille de l'échantillon consécutive au changement. Une fois le changement réalisé, il faut l'appliquer à tous les intervalles subséquents de l'étude de stabilité.

2.2 Applicabilité des tests réduits

Les études réduites peuvent s'appliquer aux études systématiques de stabilité pour la plupart des produits médicamenteux. Pour certains systèmes complexes d'administration de médicaments, il faut cependant fournir une justification supplémentaire lorsqu'il existe un grand nombre d'interactions potentielles entre les médicaments et leurs dispositifs d'administration. Pour l'étude des substances médicamenteuses, la méthode de la matrice est d'usage restreint, tandis que la méthode des extrêmes ne s'applique généralement pas.

L'application de l'une ou de l'autre des méthodes dépend des circonstances (voir en détails ci-dessous). Tout recours à un étude réduite doit être justifié. Dans certains cas, la condition décrite dans le présent document constitue une justification suffisante. Dans d'autres cas, il faudra fournir une justification supplémentaire. Le type et le degré de justification à fournir dans chaque cas dépendra des données complémentaires disponibles. Pour appliquer la méthode de la matrice, il faut tenir compte de la variabilité des données et de la stabilité du produit selon les résultats obtenus.

La méthode des extrêmes et la méthode de la matrice sont des études réduites reposant sur des principes différents. Par conséquent, l'utilisation des deux méthodes dans la même étude doit faire l'objet d'un examen attentif et d'une justification scientifique.

2.3 Méthodes des extrêmes

Selon le glossaire du document d'orientation principal, la méthode des extrêmes est la conception d'une étude de stabilité où seuls les échantillons correspondant aux valeurs extrêmes de certaines variables (p. ex. teneur, taille et/contenu) sont soumis à des tests tous les intervalles dans le temps (comme dans l'étude complète). L'étude suppose que la stabilité des échantillons de conditions intermédiaires seront représentés par ceux des extrêmes soumis aux tests.

Le recours à cette méthode n'est pas justifié lorsqu'il est impossible de démontrer que la teneur, la taille et/le contenu choisis pour les tests sont effectivement les extrêmes.

2.3.1 Variables

Les variables (ou facteurs) sont des paramètres (p. ex. teneur, taille et/ou contenu) devant être évalués dans le cadre d'une étude pour connaître leur effet sur la stabilité du produit.

2.3.1.1 Teneur

La méthode des extrêmes peut être appliquée à des études portant sur des teneurs multiples de formulations identiques ou étroitement apparentées. Par exemple: 1) capsules de différentes teneurs fabriqués avec différents poids de remplissage obtenus de la même granulation; 2) comprimés de teneurs différentes fabriqués par la compression de quantités différentes de la même granulation; 3) solutions orales de teneurs différentes dont la formule diffère uniquement au niveau des excipients mineurs (p. ex. colorants, saveurs).

Avec justification, la méthode des extrêmes peut être appliquée à des études portant sur de multiples teneurs lorsque la quantité relative de substance médicamenteuse et d'excipients varie pour une même formulation. Dans cette justification, il faut également démontrer que la stabilité est comparable entre différentes teneurs de lots cliniques ou de lots de développement.

En général, lorsque des excipients différents sont utilisés pour différentes teneurs, la méthode des extrêmes ne doit pas être appliquée.

2.3.1.2 Taille des contenants/fermeture et contenu

La méthode des extrêmes peut être appliquée aux études portant sur le même dispositif de contenant/fermeture lorsque la taille des contenants varie alors que l'autre variable demeure constante, ou du contenu. Toutefois, lorsque la méthode des extrêmes est envisagée dans une situation où à la fois la taille et le contenu du contenant varient, on ne doit pas présumer que le plus gros et le plus petit contenant représentent les extrêmes de toutes les configurations d'emballage. Il faut donc veiller à

sélectionner les extrêmes en comparant les caractéristiques du dispositif d'emballage susceptibles d'influer sur la stabilité du produit. Ces caractéristiques comprennent notamment l'épaisseur de la paroi, la géométrie de la fermeture, le ratio entre la surface et le volume, le ratio entre l'espace libre et le volume, le taux de perméabilité à la vapeur d'eau ou le taux de perméabilité à l'oxygène par unité ou par nombre d'unités du contenu, selon le cas.

Avec justification, la méthode des extrêmes peut être appliquée aux études portant sur le même contenant, avec des fermetures différentes. Dans la justification, il faut inclure une discussion sur les taux relatifs de perméabilité des dispositifs d'emballage évalués.

2.3.2 Facteurs considérer et risques potentiels

Si, après le début de l'étude, il devient manifeste que l'un des extrêmes n'est plus destiné à être commercialisé, il est possible de poursuivre l'étude pour appuyer les intermédiaires prévus. Il faut alors s'engager à effectuer, après la commercialisation, les études de stabilité sur les extrêmes commercialisés.

Avant d'appliquer la méthode des extrêmes, il faut évaluer son effet sur l'estimation de la période de réanalyse ou de la durée d'entreposage. Si la stabilité des extrêmes diffère, il faut considérer les intermédiaires comme n'étant pas plus stables que le moins stable des extrêmes (c.-à-d. la durée d'entreposage des intermédiaires ne soit pas dépasser celle de l'extrême le moins stable).

2.3.3 Exemple d'une étude

Le tableau 1 présente un exemple de méthode des extrêmes. Il s'agit d'un produit présenté en trois teneurs et en contenants de trois tailles différentes. Il faut démontrer que les contenants en polyéthylène de haute densité de 15 ml et de 500 ml représentent effectivement les extrêmes. Les lots de chacune des combinaisons sélectionnées doivent être soumis aux essais à chaque intervalle dans le temps, comme dans une méthodologie complète.

Tableau 1. Exemple de méthode des extrêmes

Teneur		50 mg			75 mg			100 mg		
Lot		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Taille du contenant	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Légende: T = échantillon évalué

2.4 Méthode de la matrice

Selon le glossaire du document d'orientation principal, la méthode de la matrice est la conception d'une étude de stabilité où seul un sous-ensemble sélectionné du nombre total possible d'échantillons pour toutes les combinaisons de variables est soumis aux tests à un intervalle précis dans le temps. En un point ultérieur dans le temps, un autre sous-ensemble d'échantillons représentant toutes les combinaisons de variables est soumis aux tests. La méthode suppose que la stabilité des sous-ensembles d'échantillons soumis aux essais représente la stabilité de tous les échantillons en un intervalle donné dans le temps. Les différences entre échantillons pour le même produit médicamenteux doivent être indiquées, par exemple, s'il s'agit de différents lots, de différentes teneurs, de différentes tailles d'un même contenant et du même dispositif de fermeture et, peut-être dans certains cas, de différents systèmes de fermeture.

Lorsqu'un dispositif d'emballage secondaire contribue à la stabilité du produit médicamenteux, la méthode de la matrice peut être appliquée aux différents systèmes d'emballage.

Chaque condition d'entreposage doit être considérée séparément selon sa propre méthode de la matrice. La méthode de la matrice ne doit pas être effectuée pour des critères différents. D'autres méthodes de la matrice peuvent toutefois être utilisées pour différents critères lorsque la situation le justifie.

2.4.1 Variables

La méthode de la matrice peut s'appliquer à différentes teneurs venant de formule identiques ou étroitement apparentées. Par exemple: 1) capsules de différentes teneurs obtenues avec différents poids de remplissage venant de la même granulation; 2) comprimés de teneurs différentes fabriqués par la compression de

quantités différentes de la même granulation; 3) solutions orales de teneurs différentes dont la formule diffère uniquement sur le plan des excipients mineurs (p. ex. colorants, saveurs). La méthode de la matrice peut également être utilisée dans le cas des lots fabriqués selon le même processus et avec le même équipement, et la même taille des contenants et des contenus avec le même dispositif d'emballage.

Avec justification, la méthode de la matrice peut s'appliquer, par exemple, à différentes teneurs lorsque la quantité relative de substance médicamenteuse et d'excipient change ou lorsque différents excipients ou différents dispositifs de contenants/fermeture sont utilisés.

La justification doit généralement reposer sur les données fournies. Par exemple, pour appliquer la méthode de la matrice à deux dispositifs d'emballage ou de fermeture différents, il faut pour chacun présenter les données complémentaires sur les taux de transmission de la vapeur d'eau ou la protection contre la lumière. Il est également possible de présenter les données additionnelles montrant que le produit médicamenteux n'est pas altéré par l'oxygène, l'humidité ou la lumière.

2.4.2 Facteurs à considérer

Le recours à la méthode de la matrice doit être équilibré autant que possible de manière que chaque combinaison de variables soit soumise à des tests de même ampleur pendant la durée prévue de l'étude et jusqu'au dernier intervalle dans le temps, avant la présentation. Toutefois, en raison de la recommandation selon laquelle les tests complets doivent être effectués à certains points dans le temps, comme on le verra ci-dessous, il peut être difficile d'équilibrer parfaitement l'étude méthode lorsque la méthode de la matrice est appliquée aux intervalles dans le temps.

Lorsque la méthode de la matrice est appliquée aux intervalles dans le temps, toutes les combinaisons de variables sélectionnées doivent être soumises aux tests au premier et au dernier intervalles dans le temps, alors que seules certaines fractions des combinaisons désignées doivent être soumises aux tests à chacun des intervalles intermédiaires dans le temps. Si les données complètes colligées à long terme pour la durée d'entreposage proposée ne peuvent être présentées avant l'approbation, toutes les combinaisons sélectionnées de lot, de teneur, de taille de contenant et de remplissage, entre autres, doivent également être soumises aux tests à 12 mois ou au dernier intervalle dans le temps avant la présentation. De plus, les données correspondant à au moins trois intervalles dans le temps, dont le

point initial, doivent être présentées pour chaque combinaison sélectionnée pendant les 12 premiers mois de l'étude. Lorsque la méthode de la matrice est appliquée à une condition d'entreposage accélérée ou intermédiaire, il faut veiller à ce que les essais soient effectués au moins à trois intervalles dans le temps, y compris l'intervalle initial et final, pour chacune des combinaisons de variables sélectionnées.

Lorsqu'une matrice est appliquée aux variables, si une teneur ou une taille et/ou un contenu n'est plus destiné à la commercialisation, l'essai de stabilité de cette variable peut être poursuivi à l'appui des autres variables prévues dans la méthodologie.

2.4.3 Exemples

Le tableau 2 présente des exemples d'application de la méthode de la matrice sur des intervalles dans le temps, pour un produit offert en deux teneurs (S1 et S2). Les termes « réduction de moitié » et « réduction du tiers » ont trait à la stratégie de réduction initialement appliquée à l'étude complète. Par exemple, une réduction de moitié permet d'éliminer un point sur deux de l'étude complète et une réduction du tiers permet d'en éliminer un sur trois. Dans les exemples illustrés au tableau 2, les réductions sont inférieures à la moitié et au tiers, car toutes les combinaisons de variables ont été prises en considération certains intervalles dans le temps, tel que discuté à la section 2.4.2. Ces exemples comprennent l'étude complète aux temps initial et final, et à 12 mois. Ainsi, la réduction est inférieure à la moitié (24/48) ou au tiers (16/48); elle est en fait de 15/48 ou de 10/48, respectivement.

Tableau 2. Exemples de méthode de la matrice appliquée à des intervalles dans le temps pour un produit présenté en deux teneurs

			Réduction de moitié							
Temps (mois)			0	3	6	9	12	18	24	36
Teneur	S1	Lot 1	T	T		T	T		T	T
		Lot 2	T	T		T	T	T		T
		Lot 3	T		T		T	T		T
	S2	Lot 1	T		T		T		T	T
		Lot 2	T	T		T	T	T		T
		Lot 3	T		T		T		T	T

Légende. T = échantillon soumis aux essais

			Réduction du tiers							
Temps (mois)			0	3	6	9	12	18	24	36
Teneur	S1	Lot 1	T	T		T	T		T	T
		Lot 2	T	T	T		T	T		T
		Lot 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	Lot 1	T		T	T	T	T	T	T
		Lot 2	T	T		T	T		T	T
		Lot 3	T	T	T		T	T		T

Légende. T = échantillon soumis aux essais

Les tableaux 3a et 3b présentent d'autres exemples de l'application de la méthode de la matrice pour un produit offert en trois teneurs et dont le contenant est prévu en trois tailles. Le tableau 3a illustre l'application de la méthode de la matrice uniquement à des intervalles dans le temps et le tableau 3b, l'application de la méthode de la matrice à des intervalles et à des facteurs. Dans le tableau 3a, toutes les combinaisons de lot, de teneur et de taille de contenant sont soumises aux tests, tandis que dans le 3b, certaines de ces combinaisons ne le sont pas.

Tableaux 3a et 3b. Exemples de l'application de la méthode de la matrice à un produit offert en trois teneurs dans des contenants de trois tailles différentes

3a Méthode de la matrice appliquée à des intervalles dans le temps

Teneur	S1			S2			S3		
Taille du contenant	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lot 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Lot 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Lot 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

3b Méthode de la matrice appliquée à des intervalles dans le temps et à des facteurs

Teneur	S1			S2			S3		
Taille du contenant	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lot 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Lot 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Lot 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

Légende:

Points dans le temps (mois)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

S1, S2 et S3 sont les teneurs différentes. A, B et C sont les tailles de contenant.

T = échantillon soumis aux essais

2.4.4 Applicabilité et degré de réduction

Bien que la liste suivante ne soit pas exhaustive, voici les éléments à prendre en considération lorsque le recours à la méthode de la matrice est envisagé:

- connaissance de la variabilité des données;
- stabilité attendue du produit;
- données additionnelles;
- différences de stabilité du produit pour un ou plusieurs facteurs;
et/ou
- nombre de combinaisons de variables dans l'étude.

En général, la méthode de la matrice s'applique lorsque les données additionnelles permettent de prévoir la stabilité du produit. Elle est appropriée lorsque les données additionnelles présentent une faible variabilité. Toutefois, lorsque ces dernières sont modérément variables, le recours à cette méthode doit être justifié sur le plan statistique. Si les données complémentaires présentent une importante variabilité, la méthode de la matrice ne doit pas être appliquée.

La justification statistique doit reposer sur l'évaluation de la méthode proposée à l'égard de sa capacité de détecter les différences entre facteurs dans le taux de dégradation ou de sa précision à estimer la durée d'entreposage.

Si la méthode de la matrice est considérée comme applicable, le degré de réduction à effectuer par rapport à l'étude complète dépendra du nombre de combinaisons de variables qu'il faut évaluer. Plus le nombre de facteurs associés à un produit est élevé et plus le nombre de niveaux de chaque facteur est élevé, plus la réduction peut être importante. Il n'en demeure pas moins qu'un essai réduit doit demeurer capable de prévoir adéquatement la durée de vie du produit.

2.4.5 Risque potentiel

Comme le nombre de données est réduit, l'application de la méthode de la matrice à des facteurs autres que les intervalles dans le temps offre généralement moins de précision pour l'estimation de la durée d'entreposage et génère une durée d'entreposage plus courte que celle qui provient d'une étude complète. De plus, une telle méthode pourrait être incapable de détecter certains effets importants ou certaines interactions, ce qui entraînerait une mise en commun inadéquate des données

concernant différents facteurs pour l'estimation de la durée d'entreposage. Si la réduction du nombre de combinaisons de variables est trop importante, et si les données des combinaisons soumises aux tests ne peuvent pas être mises en commun pour établir une durée d'entreposage unique, il pourrait être impossible d'estimer la durée d'entreposage pour les combinaisons manquantes.

L'application de la méthode de la matrice aux seuls intervalles dans le temps permet souvent d'obtenir une capacité similaire à celle d'une étude complète pour détecter les différences dans les taux de changement entre facteurs et d'établir une durée d'entreposage fiable. Ce fait existe parce que la linéarité est prise en considération et que l'étude complète de toutes les combinaisons de variables serait quand même effectuée au temps initial et au temps final, avant la présentation.

2.5 Évaluation des données

Les données de stabilité provenant d'essais réduits devraient être traitées de la même manière que les données provenant d'études complètes.