



**HAL**  
open science

# Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées

Antoine Scodellaro

► **To cite this version:**

Antoine Scodellaro. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00926935

**HAL Id: dumas-00926935**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926935v1>**

Submitted on 10 Jan 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN  
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2013

par

**Antoine SCODELLARO**

**Né le 9 janvier 1989 à Louviers**

**REVUE DU PROCESSUS DES ETUDES DE STABILITE DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE : DE LA REGLEMENTATION A LA REALISATION ET  
JUSQU'A L'EXPLOITATION DES TENDANCES OBSERVEES**

Président du jury :	M. Philippe VERITE	Professeur de chimie analytique, Université de Rouen
Membres du jury :	Mme Elisabeth SEGUIN	Professeur de pharmacognosie, Université de Rouen
	Mme Christiane THEATE	Responsable Contrôle Qualité, GSK Evreux

UNIVERSITE DE ROUEN  
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2013

par

**Antoine SCODELLARO**

**Né le 9 janvier 1989 à Louviers**

**REVUE DU PROCESSUS DES ETUDES DE STABILITE DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE : DE LA REGLEMENTATION A LA REALISATION ET  
JUSQU'A L'EXPLOITATION DES TENDANCES OBSERVEES**

Président du jury : M. Philippe VERITE      Professeur de chimie analytique,  
Université de Rouen

Membres du jury : Mme Elisabeth SEGUIN      Professeur de pharmacognosie,  
Université de Rouen

Mme Christiane THEATE      Responsable Contrôle Qualité,  
GSK Evreux

## **Remerciements**

**A Monsieur Philippe VERITE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre implication dans la filière industrie.

Merci également pour votre aide et vos conseils tout au long de mes études.

**A Madame Elisabeth SEGUIN,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

**A Madame Christiane THEATE,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Je vous remercie de m'avoir fait confiance.

Merci également pour votre dévouement, vos conseils et votre rigueur.

**A mon frère,**

Merci pour ton soutien malgré la distance qui nous sépare.

**A mes parents,**

Merci pour tout. Si je peux écrire ces mots aujourd'hui, c'est grâce à vous.

**A Mamie,**

Merci pour tes encouragements.

**A mes amis de fac et d'ailleurs,**

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble (en cours, en TP, à la corpo et j'en passe...)

**Au Tutorat Santé Rouen,**

Maud, Julien, Sofiène et Stéphane : rendez-vous le 18 juin 2050 pour notre plaque !  
Mention spéciale à Hélène à qui j'ai passé le relais et aux successeurs qui poursuivent ce projet qui me tient tant à cœur...

**Au personnel du site GSK d'Evreux,**

Plus particulièrement au QC Stabilité que j'ai beaucoup sollicité, à Marie-Annick pour sa bonne humeur, à Clarisse pour ses conseils et enfin à Sandrine qui a toujours cru en moi.

**A Madame Jean et à toute son équipe,**

Merci de m'avoir fait confiance. Merci également pour tous les bons moments passés dans votre officine.

**A Claire,**

Merci d'être toujours là pour moi.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.»**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoît VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Héléne <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET (Surnombre)</b>	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN.	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie

Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

**PROFESSEUR-AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

II - PHARMACIE
----------------

PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN (MCU-PH)</b>	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

#### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim <b>MEKAOU</b>	Chimie Analytique
Mlle Virginie <b>OXARAN</b>	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE
-------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine-générale
---------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS****MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

## Table des matières

Liste des tableaux : .....	- 5 -
Liste des figures : .....	- 7 -
Liste des annexes : .....	- 9 -
Liste des abréviations : .....	- 10 -
Introduction .....	- 13 -
Préambule .....	- 15 -
Première partie : Enregistrement d'une nouvelle spécialité et études de stabilité associées.....	- 21 -
1.1. Evolution et mise en place des différentes réglementations.....	- 22 -
1.1.1. Le thème ICH Q1 .....	- 22 -
1.1.2. Le guide stabilité de l'OMS(6) .....	- 23 -
1.1.2.1. Intérêt et évolution de ce guide .....	- 24 -
1.1.3. L'apport de l'Association of South East Asian Nations (ASEAN)-	25
1.1.4. "Guideline on storage conditions in the product information of medical products and for active substances"(October 2003) de l'European Medicines Agency (EMA) .....	- 27 -
1.2. Principes pour la mise sur le marché .....	- 27 -
1.2.1. Les études de stress ou études de dégradation forcée .....	- 28 -
1.2.1.1. Pour un PA.....	- 28 -

1.2.1.2. Pour un PF .....	- 30 -
1.2.2. Les impuretés .....	- 31 -
1.2.2.1. Pour un PA.....	- 31 -
1.2.2.2. Pour un PF .....	- 33 -
1.2.2.3. Exemple .....	- 34 -
1.2.3. Les conditions de stockage .....	- 36 -
1.2.3.1. Pour un PA.....	- 36 -
1.2.3.2. Pour un PF .....	- 38 -
1.2.4. Spécifications et tests associés.....	- 44 -
1.2.4.1. Les tests universels.....	- 45 -
1.2.4.2. Les tests spécifiques pour un PA.....	- 45 -
1.2.4.3. Les tests spécifiques pour un PF .....	- 49 -
1.2.5. Les études de stabilité allégées .....	- 53 -
1.2.5.1. La méthode des extrêmes.....	- 54 -
1.2.5.2. La méthode de la matrice.....	- 55 -
1.2.6. Etudes statistiques .....	- 60 -
1.2.6.1. Evaluation des données.....	- 61 -
1.2.6.2. Modèle statistique .....	- 64 -
1.2.7. Cas particuliers.....	- 64 -
1.2.7.1. Cas des nouvelles formes galéniques .....	- 64 -

1.2.7.2. Cas des études de stabilité pour les PA et les PF déjà commercialisés. ....	- 65 -
1.2.7.3. Cas des spécialités multi-doses.....	- 65 -
1.2.7.4. Cas des spécialités stériles.....	- 65 -
1.2.8. Etiquetage .....	- 66 -
1.2.9. Discussion .....	- 68 -
Seconde partie : Principes de réalisation des études de stabilité .....	- 69 -
2.1. Généralités.....	- 70 -
2.1.1. Définitions.....	- 70 -
2.1.2. Responsabilité de l'étude .....	- 72 -
2.1.3. Protocole d'étude .....	- 72 -
2.1.3.1. Généralités .....	- 72 -
2.1.3.2. Réalisation d'une étude.....	- 75 -
2.1.3.3. Exemple .....	- 77 -
2.1.4. Lot d'évaluation .....	- 79 -
2.1.5. Lot de validation .....	- 79 -
2.1.6. Modifications de l'AMM .....	- 80 -
2.1.6.1. Procédures d'enregistrement.....	- 81 -
2.1.6.2. Modification de type IA.....	- 82 -
2.1.6.3. Modification de type IA <sub>IN</sub> .....	- 83 -
2.1.6.4. Modification de type II .....	- 83 -

2.1.6.5. Modification de type IB .....	- 83 -
2.2. Les enceintes climatiques(12) .....	- 84 -
2.2.1. Présentation(13).....	- 84 -
2.2.2. Qualification.....	- 85 -
2.2.3. Caractérisation .....	- 86 -
2.2.4. Utilisation.....	- 90 -
Troisième partie : Evaluation des données des études de stabilités commerciales.....	- 93 -
3.1. Règlementation .....	- 94 -
3.1.1. Revue Annuelle Qualité Produit (RAQP).....	- 94 -
3.2. Gestion des non-conformités .....	- 95 -
3.2.1. Déclaration aux autorités de santé.....	- 96 -
3.2.2.1. Règlementation européenne : l'exemple de GSK Evreux-	96 -
3.2.2.2. Résolution de problème en six étapes .....	- 97 -
3.2.2.3. Règlementation américaine .....	- 101 -
Conclusion .....	- 103 -
Bibliographie .....	- 104 -
Annexes.....	- 107 -
Serment de Galien .....	- 134 -

## Liste des tableaux :

*Tableau n°1 : Caractéristiques des différentes zones climatiques de l’OMS*

*Tableau n°2 : Tests de dégradation forcée pour les nouveaux PA*

*Tableau n°3 : Seuils pour les différents types d’impuretés pour les PA (ICH Q3A R2)*

*Tableau n°4 : Exemple de classification d’impuretés dans un PF*

*Tableau n°5 : Conditions générales pour les études de stabilité des nouveaux PA (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°6 : Conditions pour les études de stabilité des PA devant être conservés au réfrigérateur (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°7 : Conditions pour les études de stabilité des PA devant être conservés au congélateur (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°8 : Conditions générales pour les études de stabilité des nouveaux PF (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°9 : Conditions des études de stabilité pour les spécialités conditionnées dans des emballages semi-perméables*

*Tableau n°10 : Ratio de la perte en eau à une température donnée (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°11 : Conditions de stockage pour les PF devant être conservés au réfrigérateur (ICH Q1A R2)*

*Tableau n°12 : Exemple de conception d’une étude utilisant la méthode des extrêmes pour une solution orale à trois dosages et dans trois volumes différents*

*Tableau n°13 : Exemple de conception d’une analyse par la méthode de la matrice avec une réduction des analyses de la moitié (1<sup>er</sup> tableau) et d’un tiers (2<sup>nd</sup> tableau)*

*Tableau n°14 : Exemple de conception d’une analyse par la méthode de la matrice « stades »*

*Tableau n°15 : Exemple de conception d'une analyse par la méthode de la matrice « stades et facteurs »*

*Tableau n°16 : Exemples d'étiquetages et de conditions de stockage pour des PF (Declaration of storage conditions for medicinal products particulars and active substances) EMA (October 2003)*

*Tableau n°17 : Conditions de température et d'humidité relative pour les études de stabilité à long terme (Stability guideline OMS)*

*Tableau n°18 : Exemples de valeurs de la température de sécurité en fonction du point de consigne*

## Liste des figures :

*Figure n°1 : Structure du CTD*

*Figure n°2 : Seuils pour les différents types d'impuretés pour les PF (ICH Q3B R2)*

*Figure n°3 : Arbre décisionnel concernant la chiralité pour un nouveau PA ou un nouveau PF qui contient un PA chiral (ICH Q6A)*

*Figure n°4 : Description du test « Cascade Impactor »*

*Figure n°5 : Serevent Diskus*

*Figure n°6 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des données pour le choix de la période de re-contrôle ou de la durée de péremption pour les PA ou les PF (ICH Q1E)*

*Figure n°7 : Chapitre 6.23 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°8 : Chapitre 6.24 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°9 : Chapitre 6.25 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°10 : Chapitre 6.29 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°11 : Chapitre 6.31 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°12 : Chapitre 6.26 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°13 : Chapitre 6.27 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°14 : Chapitre 6.28 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°15 : Exemple de protocole de stabilité*

*Figure n°16 : Chapitre 6.30 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)*

*Figure n°17 : Extrait de l'article R. 5121-41-2 du CSP*

*Figure n°18 : Représentation de l'espace de travail dans le volume intérieur*

*Figure n°19 : Photographie de l'intérieur d'une enceinte climatique*

*Figure n°20 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes inférieurs ou égaux à 2m<sup>3</sup>*

*Figure n°21 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes supérieurs à 2m<sup>3</sup> et inférieurs à 20m<sup>3</sup>*

*Figure n°22 : Extrait du chapitre 1.4 des BPF Européennes N°2011/8 bis*

*Figure n°23 : Chapitre 6.32 des BPF Européennes N°2011/8 bis*

*Figure n°24 : Exemple d'un diagramme d'Ishikawa*

*Figure n°25 : Exemple d'un tableau « 5 Pourquoi »*

*Figure n°26 : Extraits de la « Guidance for Industry Investigation Out-Of-Specification (OOS) Test Results for pharmaceutical production » de la FDA*

## Liste des annexes :

*Annexe n°1 : Classification de l’OMS pour les conditions des études de stabilité dans le monde*

*Annexe n°2 : Arbre décisionnel pour l’identification et la qualification des impuretés pour les PA (ICH Q3A R2) (October 2006)*

*Annexe n°3 : Guide ICH Q1C (January 1998)*

*Annexe n°4 : Règlement UE n°712/2012 de la commission du 3 août 2012*

*Annexe n°5 : Exemple de fiche de résolution de problème en six étapes*

*Annexe n°6 : Formulaire de Field Alert*

## Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASEAN : Association of South East Asian Nations

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCP : Contrôles en Cours de Production

CE : Communauté Européenne

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

DSC : Differential Scanning Calorimetry

eCTD : electronic Common Technical Document

EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques

EMA : European Medicines Agency

GSK : GlaxoSmithKline

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

HR : Humidité Relative

ICH : International Conference on Harmonisation

IN : Immediate Notification

IR : Infra Rouge

ISO : International Organization for Standardization

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

NDA : New Drug Application

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PF : Produit Fini

PR : Pharmacien Responsable

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

QQOQC : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment

QWP : Quality Working Party

R&D : Recherche et Développement

RAQP : Revue Annuelle Qualité Produit

RCR : Recherche de Cause Racine

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SM : Spectromètre de Masse

UE : Union Européenne

UV : Ultra-Violet

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Introduction

Qualité, sécurité et efficacité : de ces trois propriétés découlent toute la spécificité ainsi que toute la singularité des produits de santé.

En effet, tout au long du cycle de vie d'un médicament, ces trois corollaires permettent d'atteindre les différents objectifs fixés par le Code de la Santé Publique (CSP), à savoir : guérir, prévenir ou établir un diagnostic.

Pour cela, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un très grand nombre de règles et de guides qui permettent de structurer et de cadrer toutes les activités autour du médicament.

Dans un premier temps cela se retrouve durant la phase de Recherche et Développement (R&D), grâce aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), puis par la suite pendant la phase de production grâce aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi qu'en bout de cycle avec les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

Mais la principale règle régissant l'industrie pharmaceutique réside dans le fait que la commercialisation de tout médicament est sujette à une autorisation des autorités compétentes : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En France, elle est délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Depuis juillet 2003, le format obligatoire pour soumettre une AMM est le Common Technical Document (CTD).

Le CTD est organisé en cinq parties différentes appelées modules. C'est dans le troisième module, celui correspondant au module « Qualité » que sont décrites les études de stabilité qui ont la particularité d'être réalisées tout au long de la vie d'une spécialité. Avant sa mise sur le marché, elles permettent de définir, entre autres, la date de péremption du produit ainsi que les conditions de stockage. Une fois la spécialité commercialisée, le fabricant doit garantir que la spécialité reste conforme aux spécifications enregistrées jusqu'à la péremption du produit, selon les conditions de stockage définies.

Le préambule de ce document présente le contexte qui a permis la mise en place de la réglementation autour des études de stabilité.

La première partie de cette thèse présente les principes nécessaires à l'enregistrement d'une nouvelle spécialité et les études de stabilité associées.

En prenant comme référence les guides réglementaires qui sont présentés et évalués.

Ensuite, la seconde partie aborde plus spécifiquement la réalisation des études de stabilité, en commençant par la rédaction du protocole de stabilité qui est l'un des éléments clés de cette étude puisqu'il détermine de manière indirecte les résultats qui seront obtenus et donc la qualité du suivi qui est effectué.

Le côté pratique est également présent puisque l'utilisation des enceintes climatiques est développée dans ce chapitre.

La troisième partie, elle présente une revue de toutes les utilisations possibles des résultats générés par les études de stabilité commerciales, en axant ce travail sur la transmission de ces informations aux autorités de santé, et ce, pour tous les types de résultats obtenus.

Enfin, des exemples et des analyses issus de mon expérience au sein du service de Contrôle Qualité du site GlaxoSmithKline (GSK) d'Evreux viendront étayer le fil de cette thèse.

Ces exemples proviennent soit de spécialités aérosols soit de poudres à inhaler qui sont produites à Evreux et qui font de ce site une référence pour le groupe GSK dans le domaine respiratoire.

# Préambule

Jusque dans les années 1960, la réglementation dans l'industrie du médicament est très peu présente. Pour voir son développement, il aura fallu attendre diverses tragédies comme celui de la Thalidomide® en 1961.

C'est donc depuis cette date qu'est observée une croissance très importante du nombre de lignes directrices, de lois et autres guides de bonnes pratiques autour du médicament aussi bien en France que dans tout le reste du monde.

En Europe, ce sont les BPF qui constituent le principal référentiel. La première édition a été publiée en 1978. Il y a eu depuis cette date de nombreuses évolutions et elle est actuellement structurée en neuf chapitres et dix-sept lignes directrices. Elles définissent autour des « 5 M » :

Matériel, Méthode, Milieu, Main d'œuvre et Matière, les besoins nécessaires à la fabrication des produits de santé. L'objectif est de respecter les trois règles fondamentales que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Structure des BPF :

Chapitre 1 : Gestion de la qualité

Chapitre 2 : Personnel

Chapitre 3 : Locaux et matériel

Chapitre 4 : Documentation

Chapitre 5 : Production

Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance

Chapitre 8 : Réclamations et rappels de médicaments

Chapitre 9 : Auto –inspection

En parallèle dans les années 1980, la Communauté Européenne (CE) initie la collaboration entre ses différents états dans le but de développer un marché unique pour les médicaments. Le but est de réduire les coûts de R&D ainsi que le temps de mise à disposition des nouveaux traitements pour les patients.

Forte de cette mutualisation, l'Europe entame alors des discussions avec le Japon et les Etats-Unis. Ce travail en commun va se matérialiser lors de Conférence Internationale des Autorités Règlementaires du Médicament (ICDRA) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui s'est tenue à Paris en 1989.

C'est à la suite de cette conférence que va naître l'International Conference on Harmonisation (ICH) en avril 1990 lors du congrès de la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA). A cette occasion, les agences règlementaires mais aussi les associations d'industries des pays d'Europe, des Etats-Unis et du Japon vont élaborer les fondements d'une conférence internationale.

A la première réunion du comité de direction de l'ICH, il a été décidé que les thèmes devant être harmonisés seraient au nombre de trois : la qualité, l'efficacité et la sécurité. En effet, ces trois éléments sont à la base de l'autorisation pour la mise sur le marché d'une spécialité.

Durant les dix premières années de son existence, l'ICH a développé divers guides. Mais les principaux travaux menés sont la rédaction d'un dictionnaire médical pour les activités règlementaires : Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) et la mise en place du CTD.

L'objectif du MedDRA est de standardiser les terminologies utilisées pour les produits de santé dans la réglementation internationale. Ce document, mis à jour deux fois par an depuis 1999, connaît une utilisation croissante, aussi bien dans les zones ICH (Europe, Etats-Unis et Japon) que dans le reste du monde.

L'autre projet ayant vu le jour grâce à l'ICH est le CTD qui est, depuis juillet 2003, le format obligatoire à utiliser lors d'un dépôt de demande de mise sur le marché d'une nouvelle spécialité dans l'Union Européenne (UE), au Japon et aux Etats-Unis. Ceci permet donc une simplification et une rationalisation des démarches puisque le dossier transmis aux différentes autorités de santé est identique. La création de ce document répond donc aux deux attentes initiales développées précédemment qui sont : la diminution des coûts de R&D mais aussi la mise à disposition plus rapide de nouvelles spécialités pour les patients.

Suite à la mise en place de ce CTD, une version électronique a été créée : l'electronic Common Technical Document (eCTD).

Le CTD est organisé en cinq parties différentes appelées modules.

Le premier module ne fait pas partie, à part entière du CTD, puisqu'il contient les informations administratives spécifiques à l'autorité réglementaire qui est destinataire du dossier. Par conséquent, ce module est donc différent en fonction de l'autorité concernée. C'est le seul module à être dans ce cas.

Le second module est défini comme étant le module de résumé du CTD. En effet, il contient les informations principales présentes dans les modules 3, 4 et 5.

Le module 3 correspond au module qualité du CTD. Il est lui-même subdivisé en trois parties qui sont : la substance médicamenteuse ou Principe Actif (PA), le produit pharmaceutique ou Produit Fini (PF) et enfin les annexes. Les deux chapitres concernant le PA et le PF sont organisés de la même façon, en commençant par des informations générales : références du fabricant pour le PA et composition pour le PF. Il y a ensuite une partie sur la méthode de production puis sur la caractérisation et les contrôles avec une section répertoriant le matériel et les standards utilisés. Il y a également une section sur le système de fermeture du récipient et enfin un item aborde la stabilité.

Le quatrième module correspond au rapport d'études non-cliniques. Il contient entre autres, les études de toxicologie et de toxicité réalisées dans la phase préclinique.

Le dernier module correspond quant à lui au rapport d'étude clinique, c'est-à-dire les essais réalisés directement sur l'Homme à partir de la phase I.

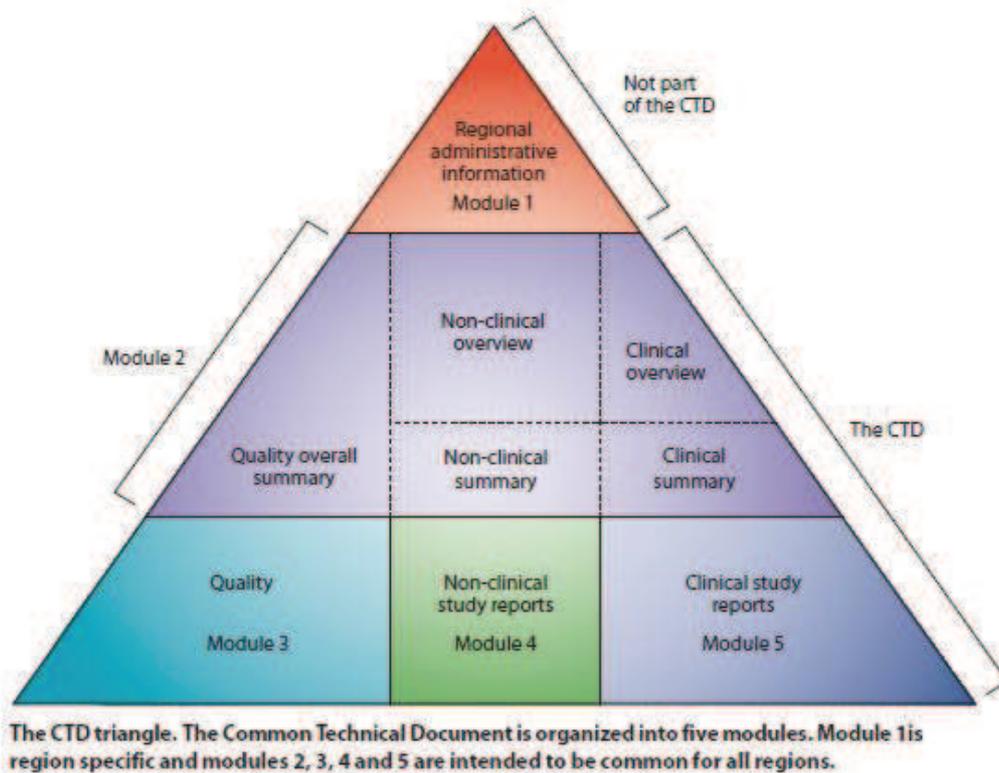


Figure n°1 : Structure du CTD

Depuis le début des années 2000, l'ICH a entrepris une nouvelle mission qui est de diffuser ses informations et ses travaux aussi bien dans les régions proches de l'ICH que dans tout le reste du monde.

Néanmoins, la principale activité pour laquelle l'ICH est reconnue aujourd'hui, est la réalisation et la mise à jour de guides. Elles s'articulaient initialement autour des trois thématiques principales : qualité, sécurité et efficacité, auxquelles s'est ajoutée une autre entité intitulée « pluridisciplinaire » qui contient entre autres le MedDRA et le CTD.

Cette organisation structurée en quatre parties distinctes date de novembre 2005 et permet ainsi une meilleure clarté et une meilleure cohérence entre les différents thèmes abordés.

Le thème « qualité » comporte onze chapitres (Q1 à Q11) et traite de sujets aussi divers que les impuretés, les produits issus des biotechnologies ou bien le développement pharmaceutique (Q8 : Quality by Design).

Le thème « sécurité » contient dix chapitres et aborde, entre autres, les thèmes suivants : tests de toxicité, études pharmacologiques et études de carcinogénicité. Cet ensemble de guides est notamment très utilisé lors des études réalisées dans le module 4 du CTD.

Quant au thème « efficacité », celui-ci est divisé en seize chapitres qui sont principalement utilisés dans le module 5 du CTD puisque les thématiques suivantes sont retrouvées : essais cliniques, évaluation clinique ou bien bonnes pratiques cliniques.

**Première partie :**

**Enregistrement d'une nouvelle  
spécialité et études de stabilité  
associées**

Les études de stabilité ont pour but de déterminer la date de péremption ainsi que les conditions de stockage d'une nouvelle spécialité ou la période de re-contrôle pour un PA. Dans ce chapitre, seront décrits les différents guides permettant de réaliser ces études, en commençant par une présentation de l'historique de ces réglementations puis en les mettant en relief grâce à des exemples.

## **1.1. Evolution et mise en place des différentes réglementations**

### **1.1.1. Le thème ICH Q1**

Cet ensemble de guides est inclus dans la thématique qualité et se subdivise en six chapitres (Q1A-Q16F) qui détaillent pour chacun d'entre eux des aspects plus spécifiques comme nous pouvons le voir ci-dessous :

Q1A (R2)(1) : Stability testing : stability testing of new drug substances and products (August 2003)

Q1B(2) : Photostability testing of new active substances and medical products (January 1998)

Q1C(3) : Stability testing : requirements for new dosage forms (January 1998)

Q1D(4) : Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (August 2002)

Q1E(5) : Evaluation of stability data (August 2003)

Mais le principal guide est le Q1A (R2), puisqu'il décrit les études à réaliser lors de la mise sur le marché d'un nouveau PA ou d'une nouvelle spécialité. Les guides suivants dérivent tous de celui-ci.

Ce guide a donc une importance majeure car c'est grâce à celui-ci que l'on peut définir la date de péremption d'une spécialité ainsi que ses conditions de conservation ; ces deux informations étant nécessaires dans le dossier d'enregistrement d'une spécialité.

Celui-ci a évolué depuis sa mise en place en 2000. En effet, dans la première version de ce guide, les exigences pour la réalisation des études de stabilité pour un nouveau PA ou un nouveau PF étaient 25°C et 60% d'Humidité Relative (HR). Celles-ci sont ensuite passées à 30°C et 60%HR puis 30°C et 65%HR afin de couvrir les différentes zones climatiques du monde.

### **1.1.2. Le guide stabilité de l'OMS(6)**

Parallèlement aux travaux de l'ICH sur les études de stabilité, l'OMS rédige également son propre guide « Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical product » (2009). La rédaction a commencé en 1988 et la première version a été adoptée en 1996. Sa structure est très proche de celle du module 3 du CTD, à savoir : une première partie qui traite du PA et une seconde qui développe le PF. Par ailleurs, à l'intérieur même de ces deux parties, les chapitres traités sont quasiment identiques pour la partie « étude de stabilité ».

Les chapitres en commun sont les suivants :

- description générale
- sélection des lots étudiés
- système de conditionnement
- spécifications appliquées
- fréquence des tests
- conditions de stockage
- engagement de stabilité, évaluation
- étiquetage
- étude de stabilité commerciale

Concernant les chapitres spécifiques, il y en a un qui traite des études de dégradation forcée dans la première partie alors qu'un autre traite des changements pour les PF.

### 1.1.2.1. Intérêt et évolution de ce guide

La partie la plus importante et la plus utilisée de ce guide est la troisième et plus spécifiquement l'annexe 1 qui résume pour chaque pays membre de l'OMS les conditions à utiliser lors des tests de stabilité à long terme.

*Cf Annexe n°1 : Classification de l'OMS pour les conditions des études de stabilité dans le monde*

Pour cela, l'OMS a défini initialement 4 zones climatiques différentes : I, II, III et IV et à chaque zone correspond des conditions qui doivent être utilisées lors des études de stabilité à long terme.

Zone	Climat	Conditions
I	Tempéré	21°C / 45% HR
II	Subtropical et méditerranéen	25°C / 60% HR
III	Chaud et sec	30°C / 35% HR
IV	Chaud et humide	30°C / 70% HR

*Tableau n°1 : Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS*

Chaque pays membre est donc classé dans l'une de ces quatre zones en fonction de deux critères : la température annuelle moyenne mesurée à l'air libre et la moyenne annuelle de la pression partielle de vapeur d'eau.

En 2000, des discussions ont lieu entre l'ICH et l'OMS dans le but d'harmoniser le nombre de tests de stabilité ainsi que les conditions employées pour la zone IV. En effet, l'ICH (via son groupe de travail sur le

guide Q1F) préconisait de passer des conditions 30°C / 70% HR aux conditions 30°C / 60%HR.

En octobre 2001, la décision arrêtée pour la zone IV est d'utiliser les conditions suivantes : 30°C / 65% HR.

Néanmoins ce guide, et plus particulièrement son annexe, n'ont qu'une valeur indicative car c'est l'Etat lui-même qui décide de sa classification.

Cette règle est d'ailleurs très contestable. En effet, comment est-il possible d'établir différentes zones de classification en utilisant des spécifications concrètes (température annuelle moyenne et pression partielle de vapeur d'eau) et laisser ensuite le pays choisir la zone à laquelle il souhaite appartenir.

Cela est donc contradictoire : soit le pays doit être classé par l'OMS dans la zone à laquelle il doit être rattaché (selon les normes définies), soit il n'existe pas de norme de classification et le pays choisi sa zone d'appartenance en fonction des critères qui lui sont propres.

Cette aberration est mise en lumière dans différents cas :

Par exemple, le Soudan, pays où la majorité du territoire est occupée par le désert du Sahara, n'est pas classé dans la zone « Pays chaud et sec ».

Autre exemple, l'Egypte (qui possède une côte méditerranéenne de plusieurs centaines de kilomètres) n'est pas classé comme étant un pays méditerranéen contrairement à la Lybie ou bien à la Syrie.

### **1.1.3. L'apport de l'Association of South East Asian Nations (ASEAN)**

Néanmoins, cette décision ne convient pas aux pays faisant partie de l'ASEAN (Indonésie, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Brunei, Viêt-Nam, Laos, Birmanie et Cambodge) car la température et l'Humidité Relative (HR) dans ces pays est souvent supérieure à celle indiquée pour utiliser la zone IV. C'est pourquoi, après de longues discussions, une réunion tenu à

Djakarta les 12 et 13 janvier 2004 a permis d'aboutir à une série de recommandations spécifiques pour les pays concernés.

Après étude des ces propositions par l'OMS, une réunion de concertation a eu lieu en mars 2005 avec l'ICH, l'ASEAN ainsi que les pays amazoniens (Bolivie, Brésil, Colombie, Cuba, Equateur, Pérou, Surinam et Venezuela). Celle-ci a débouché sur une modification du guide qui a été votée durant la quarantième réunion du comité des experts de l'OMS en décembre 2005.

Il a donc été finalement décidé de scinder la zone IV en deux : IVA (chaud et humide) et IVB (chaud et très humide).

Les conditions de stockage à long terme lors des études de stabilité commerciales pour les spécialités dispensées dans ces pays sont donc les suivantes :

IVA : 30°C / 65 % HR

IVB : 30°C / 75% HR

Par ailleurs, la décision d'appartenir à la zone IVA ou IVB pour les pays appartenant à l'ancienne zone IV s'est faite au cas par cas, selon le choix du pays.

Là aussi il existe des incohérences. Comment expliquer que le Lesotho (pays inclus à l'intérieur du territoire de l'Afrique du Sud) ne soit pas dans la même zone que l'Afrique du Sud ? Au regard de la classification de l'OMS, le Lesotho est un pays chaud et très humide alors que l'Afrique du Sud est seulement chaud et humide.

De même, comment expliquer que le Brésil et le Paraguay qui sont pourtant des pays frontaliers ne soient pas dans la même zone ?

Suite à ces nombreux changements, l'ICH a décidé d'annuler son guide Q1F « Stability data package for registration in climatic zones III and IV » (November 2000).

#### **1.1.4. “Guideline on storage conditions in the product information of medical products and for active substances”(October 2003) de l’European Medicines Agency (EMA)**

Sa mise en place date d’octobre 2003 mais sa rédaction a commencé en octobre 2001, sous la responsabilité de la Quality Working Party (QWP) de l’EMA. Elle décrit les conditions dans lesquelles, les études de stabilité à réaliser pour les PA et pour les PF doivent être réalisées en fonction des conditions de stockage souhaitées.

Elle permet également de préciser quel type d’étiquetage doit être présent sur les spécialités étudiées.

Après l’analyse de ces différents guides, il en ressort donc que la réglementation a énormément évolué au fil du temps, ce qui a entraîné de nombreuses difficultés pour les spécialités présentes sur le marché depuis longtemps. En effet, les études de stabilité réalisées initialement sur celles-ci n’étaient pas aussi drastiques. Il peut alors arriver qu’une spécialité ne soit plus stable dans les nouvelles conditions étudiées alors que la spécialité est présente sur le marché avant la mise en place des nouvelles réglementations. Il convient alors d’échanger avec les autorités de santé concernées afin de mettre en place des actions comme :

- changer les spécifications de contrôle
- modifier des éléments lors de la production
- adapter les conditions de stockage des études de stabilité

## **1.2. Principes pour la mise sur le marché**

Avant d’arriver sur le marché, la stabilité d’une spécialité et de son PA doit être étudiée. Nous allons donc développer de manière chronologique, le déroulement des différentes étapes.

## **1.2.1. Les études de stress ou études de dégradation forcée**

Ces études ont pour but de mettre en évidence le profil de dégradation des substances observées.

Il convient de rappeler que pour ce type d'étude, il faut d'abord chercher les éventuels changements de propriétés physiques (apparence, couleur de la solution...) avant de réaliser des analyses sur les produits de dégradation formés.

### **1.2.1.1. Pour un PA**

Il s'agit de la première partie qui est développée dans le guide ICH Q1A. Cette étape est réalisée, une fois que le PA a satisfait aux études précliniques et cliniques, et consiste à étudier son profil de dégradation. En effet, la connaissance des principaux produits de dégradation du PA permet d'avoir une première idée sur la stabilité intrinsèque de ce PA mais aussi de mettre au point puis de valider les méthodes analytiques pour rechercher ces produits de dégradation.

Comme le préconise également le guide « stabilité » de l'OMS, il existe plusieurs types d'analyses qui peuvent être réalisées dans le cadre de ces études de dégradations forcées. Elles permettent toutes de mettre en évidence une ou plusieurs sortes de réactions chimiques de dégradations.

#### **1.2.1.1.1. Etude physico-chimique**

Une des études les plus courantes consiste à soumettre le PA à étudier, à des conditions de températures et/ou d'humidité très fortes. Par exemple, voici les conditions proposées par l'ICH :

Stress	Conditions
Chaleur	Au dessus de la condition accélérée ICH et par incrémentation de 10°C en 10°C
Chaleur et humidité	Au minimum 75% d'humidité relative et à la température retenue pour le stress chaleur
Oxydation	Analyse à différents pH (en solution ou en suspension)

Tableau n°2 : Tests de dégradation forcée pour les nouveaux PA

Il est à noter que tous les tests sont réalisés à l'abri de la lumière.

La réaction d'hydrolyse est généralement favorisée par certains facteurs tels que : la température, le solvant utilisé. Un exemple est décrit par la SFSTP(7). Dans celui-ci, les conditions typiques à adopter sont les suivantes :

pH basique : NaOH : 0,1 à 1M dans un contenant étanche et inerte, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

pH acide : HCl : 0,1 à 1M dans un contenant étanche et inerte, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Il est aussi possible de réaliser ces tests dans des conditions encore plus drastiques. Pour cela, la solution utilisée doit être à une concentration de 1M et l'analyse doit être réalisée pendant dix jours à une température de 60°C.

#### 1.2.1.1.2. Etude de photosensibilité

Enfin un des tests les plus importants réalisés lors de ces études est celui de la photosensibilité. Il est d'ailleurs spécifiquement détaillé dans le guide ICH Q1B. Dans celui-ci, plusieurs méthodes sont décrites afin de vérifier l'impact de la lumière sur le PA à étudier mais dans tous les cas, une source lumineuse conforme à la norme D65 ou ID65 doit être utilisée. La D65 étant la

norme internationalement reconnue et définie dans la norme 10977 (1993) de l'International Organization for Standardization (ISO). Les sources lumineuses utilisées doivent émettre un rayonnement aux environs de 320 nm, à défaut, des filtres peuvent être utilisés. Ensuite des analyses physico-chimiques sont réalisées.

A la suite de ces études en conditions forcées, il convient de réaliser une étude de confirmation qui est comparative. Pour cela, les échantillons exposés doivent recevoir au moins l'équivalent de 1,2 millions de lux heures et une énergie dans le proche ultra-violet (UV) d'au moins 200 Watts par heure et par m<sup>2</sup>.

Afin de s'assurer du bon fonctionnement des lampes fluorescentes dans le proche ultra-violet, il existe plusieurs méthodes de vérification, qui sont décrites dans l'annexe du guide ICH Q1B. Elles sont basées sur l'actinométrie chimique de la quinine.

Ensuite, le second point abordé décrit les conditions à respecter pour sélectionner les lots qui vont être utilisés. Le test doit être réalisé pour trois lots. Ceux-ci doivent au minimum être des lots pilotes, c'est-à-dire des lots dont la taille représente 10% d'un lot commercial. Ils doivent également avoir été produits selon le même procédé de production (même équipement, même voie de synthèse...). Enfin le conditionnement utilisé doit être le même que celui qui sera utilisé en routine pour la distribution et le stockage.

#### 1.2.1.2. Pour un PF

Ce sont principalement les études de photosensibilité qui sont réalisées pour le PF. En effet, si des études physico-chimiques étaient réalisées, le profil de dégradation du PF serait très proche de celui obtenu avec le PA, car la plupart des impuretés de dégradation viendraient du PA. Il est nécessaire de réaliser des études physico-chimiques supplémentaires.

Dans le cadre de ces études, la photosensibilité est, dans un premier temps, testée sur le PF seul, puis sur le PF dans son conditionnement primaire et enfin dans son emballage final. L'objectif est de démontrer que le PF est correctement protégé contre l'exposition à la lumière en effectuant des études comparatives. Classiquement cette étude est réalisée sur un seul lot, mais

deux autres lots de PF peuvent être analysés si les résultats obtenus sont équivoques.

Néanmoins, en fonction du PF concerné, il est possible d'adapter les études de dégradation forcée. Ainsi, pour un aérosol dont le contenu est inclus dans une cartouche en aluminium à l'abri de la lumière, les études de photosensibilité ne sont pas nécessaires car elles ne présentent pas d'intérêt.

*A contrario*, il faut parfois réaliser des études additionnelles. C'est par exemple le cas pour des spécialités telles que des liquides de perfusion ou bien des crèmes pour application cutanée. En effet, celles-ci ne sont pas seulement exposées à la lumière comme peut l'être un comprimé à travers un blister mais il existe un contact prolongé avec la peau qui peut entraîner des brûlures si la crème est sensible à la lumière.

## **1.2.2. Les impuretés**

### 1.2.2.1. Pour un PA

Les impuretés peuvent être de nature très variée et avoir un impact considérable sur le devenir du PA.

Les impuretés peuvent être classées en trois catégories différentes :

- les impuretés organiques
- les impuretés inorganiques
- les solvants résiduels

Les impuretés organiques proviennent souvent du procédé de production et/ou du stockage de la substance. Elles peuvent être volatiles ou non et peuvent être identifiées. Ces impuretés peuvent être : des intermédiaires de synthèse, des produits de dégradation mais aussi des réactifs, des ligands ou des catalyseurs. Un résumé de toutes ces impuretés organiques (réelles et théoriques) doit être réalisé. Celui-ci s'appuie sur l'étude du procédé de production et de dégradation du PA mais aussi d'après les résultats obtenus lors de la phase de développement et des études de dégradation forcée.

Les impuretés inorganiques sont issues de la production du PA et sont connues. Nous retrouvons également dans cette catégorie des réactifs, des ligands et des catalyseurs mais aussi des métaux lourds et des sels inorganiques.

Néanmoins, pour enregistrer une spécialité, il faut réaliser une évaluation de la présence des impuretés dans le PA, au regard de la quantité présente et de la toxicité engendrée. De ce fait, il en découle trois types de statuts, qui sont décrits dans le guide ICH Q3A (R2) :

- impureté reportée
- impureté identifiée
- impureté qualifiée

Une impureté dite reportée doit être présente sur le bulletin d'analyse, alors que la caractérisation structurale doit être effectuée pour une impureté identifiée. Pour une impureté qualifiée, il faut effectuer un processus d'évaluation et d'acquisition des données afin d'établir l'innocuité biologique aux teneurs spécifiées.

Pour chacune de ces catégories, il existe des seuils qui sont définis soit en fonction de la quantité quotidienne absorbée soit en pourcentage de présence dans le PA. Naturellement, le seuil appliqué sera toujours le plus restrictif. Les seuils sont spécifiques à chaque statut d'impureté et varient selon la dose maximale quotidienne fixée à 2g/jour.

Maximum Daily Dose <sup>1</sup>	Reporting Threshold <sup>2,3</sup>	Identification Threshold <sup>3</sup>	Qualification Threshold <sup>3</sup>
≤ 2g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)
> 2g/day	0.03%	0.05%	0.05%

Tableau n°3 : Seuils pour les différents types d'impuretés pour les PA (ICH Q3A R2)

Afin d'harmoniser les travaux sur les impuretés, il existe un arbre décisionnel dans le guide ICH Q3A (R2) qui permet de savoir ce qui est attendu par les autorités réglementaires pour les impuretés devant être identifiées et qualifiées

*Cf Annexe n°2 : Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification des impuretés pour les PA (ICH Q3A R2) (October 2006)*

#### 1.2.2.2. Pour un PF

C'est le guide ICH Q3B (R2) qui traite des impuretés pour les produits finis. Il utilise le terme d'impureté de dégradation qui regroupe les produits de dégradation de la substance médicamenteuse ou de la réaction du PA avec les excipients et/ou le système de conditionnement.

En fonction des seuils qui sont définis dans le guide ICH Q3B (R2), ces impuretés de dégradation sont elles aussi classées en trois catégories :

- impureté reportée
- impureté identifiée
- impureté qualifiée

Voici les différents seuils en fonction de la dose maximale journalière.

**Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products  
Reporting Thresholds**

<u>Maximum Daily Dose<sup>1</sup></u>	<u>Threshold<sup>2,3</sup></u>
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

**Identification Thresholds**

<u>Maximum Daily Dose<sup>1</sup></u>	<u>Threshold<sup>2,3</sup></u>
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

**Qualification Thresholds**

<u>Maximum Daily Dose<sup>1</sup></u>	<u>Threshold<sup>2,3</sup></u>
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

*Figure n°2 : Seuils pour les différents types d'impuretés pour les PF (ICH Q3B R2)*

### 1.2.2.3. Exemple

Voici un exemple concernant un aérosol :

Cet aérosol est dosé à 100 µg de PA par dose et le contenu de la cartouche permet de délivrer 120 doses.

Pour une posologie maximale de 4 doses par jour, soit 400 µg, voici le tableau récapitulatif des seuils à respecter :

Type d'impureté	Impureté reportée	Impureté identifiée	Impureté qualifiée
<i>Seuil théorique</i>	0,1%	1,0% ou 5 µg d'apport journalier total	1,0% ou 50 µg d'apport journalier total
A : 0,02%	Non car < 0,1%	Non car < 1,0% et < à l'apport journalier total : 0,08µg	Non car < 1,0% et < à l'apport journalier total : 0,08µg
B : 0,37%	Oui car > 0,1%	Non car < à 1,0% et < à l'apport journalier total : 1,48 µg	Non car < à 1,0% et < à l'apport journalier total : 1,48 µg
C : 1,08%	Oui car > 0,1%	Oui car > à 1,0% même si < à l'apport journalier total : 4,32 µg	Oui car > à 1,0% même si < à l'apport journalier total : 4,32 µg
D : 1,26%	Oui car > 0,1%	Oui car > à 1,0% et > à l'apport journalier total : 5,04 µg	Oui car > à 1,0% même si < à l'apport journalier total : 5,04 µg

Tableau n°4 : Exemple de classification d'impuretés dans un PF

Dans cet exemple nous pouvons donc conclure qu'il n'y a rien à préciser vis-à-vis de l'impureté A. Par contre il faut reporter l'impureté B. Quant aux impuretés C et D, elles doivent être reportées, identifiées et qualifiées.

### **1.2.3. Les conditions de stockage**

Une fois que ces deux étapes ont été effectuées, il faut réaliser les études proprement dites et qui sont décrites dans le guide ICH Q1A (R2).

#### **1.2.3.1. Pour un PA**

Il en existe trois sortes qui sont plus ou moins drastiques et dont la durée est inversement proportionnelle.

Le premier type d'étude de stabilité est appelée « étude accélérée » car celle-ci se déroule sur six mois dans les conditions de stockage les plus sévères.

Le second type d'étude est appelée « étude à long terme » car elle dure au minimum un an mais le plus souvent deux dans des conditions moins drastiques que pour les études accélérées.

Enfin, il existe un type d'étude appelé « étude intermédiaire » qui, elle aussi, a une durée minimale de un an.

Lors de l'étude d'un nouveau PA, ces différentes études sont réalisées simultanément.

Pour la soumission d'un dossier, les données de stabilité à fournir sont six mois à 40°C et 75%HR et douze mois à 30°C et 65%HR et/ou à 25°C et 60%HR.

Les études intermédiaires sont réalisées car elles offrent une « marge de sécurité » lorsque les conditions accélérées sont trop drastiques.

En fonction du PA, les conditions de conservation à appliquer sont différentes. Voici les différentes possibilités décrites par le guide ICH.

### 1.2.3.1.1. Cas général

Etudes	Conditions
Long terme	25°C ± 2°C – 60%HR ± 5%HR ou 30°C ± 2°C – 65%HR ± 5%HR
Intermédiaire	30°C ± 2°C – 65%HR ± 5%HR
Accélérée	40°C ± 2°C – 75%HR ± 5%HR

Tableau n°5 : Conditions générales pour les études de stabilité des nouveaux PA (ICH Q1A R2)

### 1.2.3.1.2. PA devant être conservé au réfrigérateur

Etudes	Conditions
Long terme	5°C ± 3°C
Accélérée	25°C ± 2°C – 60%HR ± 5%HR

Tableau n°6 : Conditions pour les études de stabilité des PA devant être conservés au réfrigérateur (ICH Q1A R2)

### 1.2.3.1.3. PA devant être conservé au congélateur

Etude	Conditions
Long terme	-20°C ± 5°C

Tableau n°7 : Conditions pour les études de stabilité des PA devant être conservés au congélateur (ICH Q1A R2)

#### 1.2.3.1.4. Cas des PA conservés en vrac

Pour certains PA qui peuvent être conservés en vrac pendant une longue durée avant d'être utilisés, une étude de stabilité doit être réalisée. Celle-ci doit prendre en compte le type de conditionnement en vrac utilisé.

#### 1.2.3.1.5. Objectif de stabilité

L'intérêt de ces études est de définir la période de re-contrôle, c'est-à-dire la période pendant laquelle le PA est utilisable et au-delà de laquelle, il doit être vérifié afin de s'assurer que sa qualité n'a pas été altérée. Il convient de rappeler qu'il ne s'agit en aucun cas d'une date de péremption, qui est uniquement utilisée pour les PF.

Pour définir la période de re-contrôle, il existe différents cas possibles :

- si l'étude comporte des données sur la stabilité à long terme sur trois lots de taille industrielle pour la période de re-contrôle proposée, il n'est pas nécessaire de poursuivre les études.

- si l'étude est réalisée sur une période plus courte que celle proposée pour le re-contrôle pour trois lots de taille industrielle, un engagement doit être pris afin de continuer les analyses jusqu'à ce délai au minimum.

- si l'étude est effectuée sur un nombre de lot inférieur à trois, un ou plusieurs lots de taille industrielle doivent être analysés dans des conditions « long terme » jusqu'au délai prévu par le re-contrôle.

- si l'étude ne porte pas sur des lots de taille industrielle, les trois premiers doivent être mis en stabilité en condition « long terme » et doivent être étudiés jusqu'au délai de re-contrôle proposé.

#### 1.2.3.2. Pour un PF

Ces études permettent de donner des informations essentielles lorsque le PF sera commercialisé comme par exemple la durée de validité (ce qui permet de définir la date de péremption) mais aussi les conditions de stockage ainsi que l'étiquetage présent sur le conditionnement.

Pour cela, il faut s'appuyer sur les trois types d'études de stabilité qui doivent être menées. L'étude la plus longue qui doit être réalisée est celle à long terme. Elle est appelée ainsi car sa durée ne doit pas être inférieure à douze mois. *A contrario*, l'étude accélérée ne doit pas durer moins de six mois. Il existe également une étude intermédiaire qui, elle aussi, doit avoir une durée minimale de 12 mois.

Pour toutes ces études la fréquence des analyses est définie au cas par cas par l'entreprise en fonction des besoins et des connaissances qui sont déjà acquises sur le produit.

### 1.2.3.2.1. Conditions générales

Voici les conditions à utiliser pour une étude de stabilité classique d'après le guide ICH Q1A :

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

\*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

\*\*If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

Tableau n°8 : Conditions générales pour les études de stabilité des nouveaux PF (ICH Q1A R2)

Si un « changement significatif » est observé durant les six premiers mois de l'étude accélérée, il est alors nécessaire de réaliser les analyses sur la condition intermédiaire afin de confirmer ou non ces résultats.

Le guide ICH Q1A (R2) décrit un certain nombre d'exemples de ces « changements significatifs » comme :

- une variation de 5% dans la valeur du PA
- un produit de dégradation qui dépasse sa spécification
- une modification des caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques
- une modification du pH au-delà des spécifications

#### 1.2.3.2.2. Spécialités conditionnées dans des emballages imperméables

Ces conditionnements créant une barrière contre l'humidité, il n'est pas nécessaire de réaliser les études dans des conditions drastiques d'humidité relative.

#### 1.2.3.2.3. Spécialités conditionnées dans des emballages semi-perméables

Pour ces spécialités, le point critique concerne la perte potentielle en eau, c'est pourquoi il est important de surveiller celle-ci lors des études mais aussi de vérifier qu'il n'y a pas d'autres impacts sur la stabilité physique, chimique ou microbiologique.

Pour ces études, les conditions d'humidité relative sont faibles, comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous.

Etude	Conditions de stockage	Période minimum pour la soumission
Long terme*	25°C±2°C/40% HR±5% HR ou 30°C±2°C/35% HR±5% HR	12 mois
Intermédiaire**	30°C±2°C/65% HR±5% HR	6 mois
Accélérée	40°C±2°C et pas plus de 25% HR	6 mois

*Tableau n°9 : Conditions des études de stabilité pour les spécialités conditionnées dans des emballages semi-perméables*

\* Le décideur choisit à quelle condition il souhaite réaliser l'étude à long terme.

\*\* Si l'étude à long terme est réalisée à 30°C±2°C/65% HR±5% HR, alors, il n'y a pas d'étude intermédiaire menée.

Si des changements significatifs autres que la perte en eau sont observés pour les études accélérées à 6 mois, il convient de réaliser des analyses à 30°C et à 65% HR. Cela permet d'évaluer l'impact de cette température sur le PF même si les conditions de références sont 25°C±2°C/40% HR±5% et que ce sont à ces conditions que les données devront être générées lors du dépôt de l'AMM.

Pour ce type de PF, la tolérance maximale pour un « changement significatif » est une perte en eau de plus de 5%. Néanmoins, pour de petits conditionnements (1 mL ou moins) ou pour des conditionnements uni-doses, une perte d'eau de 5% ou plus pendant l'équivalent de 3 mois de stockage à 40°C et pas moins de 25% HR peut être toléré si cela est justifié.

Il est aussi possible de réaliser une extrapolation des résultats en appliquant des conditions de stockage plus drastiques (comme dans le tableau). Il est

possible de calculer le coefficient de pénétration pour le système de fermeture du récipient ou bien d'utiliser le tableau ci-dessous

Humidité relative alternative	Humidité relative de référence	Ratio de la perte en eau à une température donnée
60% HR	25% HR	1,9
60% HR	40% HR	1,5
65% HR	35% HR	1,9
75% HR	25% HR	3,0

Tableau n°10 : Ratio de la perte en eau à une température donnée (ICH Q1A R2)

#### 1.2.3.2.4. PF destinés à un stockage au réfrigérateur

Il existe deux types d'études pour ces PF, d'une part les études accélérées et d'autre part les études à long terme. Ces conditions de stockage sont décrites dans le tableau suivant :

Etude	Condition de stockage	Temps minimal couvert par les données à la soumission
Long terme	5°C±3°C	12 mois
Accélérée	25°C±2°C/60% HR ±5% HR	6 mois

Tableau n°11 : Conditions de stockage pour les PF devant être conservés au réfrigérateur (ICH Q1A R2)

Il est possible de s'appuyer uniquement sur les résultats obtenus lors des études accélérées, néanmoins si un changement significatif est observé entre

trois et six mois, il faut alors définir la durée de conservation à partir des résultats obtenus lors de l'étude à long terme.

Si un changement significatif est remarqué dans les trois premiers mois, en conditions accélérées, il peut être nécessaire de réaliser des études complémentaires afin de s'assurer que la période d'expédition et de manutention est correctement couverte.

#### 1.2.3.2.5. PF destinés à un stockage au congélateur

Pour ce type de PF, il n'existe qu'une étude de stabilité possible. Celle-ci se déroule pendant six mois à  $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Néanmoins, comme il n'existe pas d'étude accélérée, il est quand même nécessaire de réaliser une étude à des températures plus élevées afin de connaître le comportement du PF lors de ses diverses manipulations (manutention, transport etc.). Pour cela il est possible de le stocker pendant un temps défini à une température de  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  ou même à  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Pour les PF devant être conservés à des températures inférieures à  $-20^{\circ}\text{C}$ , il faut réaliser des études au cas par cas.

#### 1.2.3.2.6. Objectif de stabilité

A la suite de ces études, il est donc possible d'établir la date de péremption de la spécialité ainsi que ces conditions de stockage. Pour soumettre ces informations aux autorités de santé, il existe une règle générale qui impose que la durée des études à long terme doit au moins être égale à la durée de conservation proposée, pour trois lots de taille industrielle. Mais il existe différentes possibilités pour le faire :

- si la demande comporte des données sur la stabilité à long terme sur trois lots de taille industrielle pour la péremption proposée, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'étude

- si la demande comporte des données provenant d'études de stabilité sur au moins trois lots de taille industrielle, l'engagement doit être pris de continuer les études à long terme jusqu'à une durée égale à celle proposée initialement. Les études accélérées doivent durer au moins six mois

- si la demande comporte des données provenant de moins de trois lots de taille industrielle, un engagement de poursuivre les études à long terme jusqu'à une durée égale à celle proposée initialement doit être pris. Il faut aussi ajouter d'autres lots en étude afin d'en avoir un minimum de trois, aussi bien pour les études à long terme qu'en accéléré

- si la demande ne comprend pas de lots de taille industrielle, l'engagement de réaliser une étude à long terme (sur trois lots de taille industrielle) d'une durée égale à celle proposée initialement doit être pris. Il convient également de réaliser une étude accélérée de six mois sur trois lots de taille industrielle.

#### **1.2.4. Spécifications et tests associés**

Dans un premier temps, il convient de préciser ce qu'est une spécification. D'après le guide ICH Q6A(8), il s'agit d'une liste de tests, de références à des procédures analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui peuvent être des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères, en fonction des tests décrits. Une spécification établit un ensemble de critères auxquels un PA ou un PF doivent se conformer pour être considérés comme « Conforme ». Ces spécifications concernent aussi bien les analyses réalisées pendant la fabrication, que celles réalisées après.

Lorsqu'un PA ou un PF est soumis pour la première fois, les spécifications proposées doivent reposer sur un ensemble de données provenant des diverses études réalisées. Ainsi, il faut tenir compte des informations recueillies lors du développement, des études toxicologiques, cliniques, des études de dégradation forcée et des études de stabilité. Il faut bien entendu tenir compte de la manière dont le PA ou le PF est produit.

Le guide ICH Q6A décrit un certain nombre de critères universels devant être étudiés et donc spécifiés. Bien entendu, toutes les analyses réalisées doivent avoir été faites dans des conditions strictes (équipement qualifié, méthode validée...).

Nous effectuerons une revue des ces différents tests en fonction des formes galéniques, en précisant, pour chacun d'eux, la criticité et l'importance du test

réalisé lors d'une étude de stabilité puis nous prendrons l'exemple spécifique d'un aérosol et d'un dispositif pour poudre à inhaler.

#### 1.2.4.1. Les tests universels

Un certain nombre de tests sont considérés comme étant universels, ils sont donc réalisés pour toutes les spécialités, sans distinction selon la forme galénique :

- Description qualitative : état, couleur, caractères organoleptiques. Ces tests sont essentiels car les résultats sont visibles sans analyse spécifique.

- Identification : qui doit permettre de discriminer les substances ayant une structure très proche (c'est par exemple le cas des impuretés de dégradation). Pour réaliser une identification, l'analyse Infra Rouge (IR) est très fréquente (mais pour les composés purs) alors que les analyses chromatographiques seules ne sont pas spécifiques. Néanmoins, il est possible de les utiliser lorsqu'il y a un couplage, par exemple : High Performance Liquid Chromatography (HPLC) couplé à un détecteur à barrette de diode ou une HPLC couplée à un Spectromètre de Masse (SM) ou encore une Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) couplée à un SM.

- Dosage : il est souvent possible de coupler cette analyse à celle de la quantification des impuretés. Il est très fréquemment réalisé à l'aide d'une HPLC et il est primordial car il permet de définir si le PA a été dégradé ou non.

- Impuretés : ces analyses ont déjà été détaillées précédemment.

Comme leur nom l'indique, les tests universels sont réalisés pour tous les PA ou PF mais il existe également des tests spécifiques en fonction des caractéristiques.

#### 1.2.4.2. Les tests spécifiques pour un PA

Parmi ces tests spécifiques, il y a les suivants :

- Analyse des propriétés physico-chimiques, qui comprend par exemple la détermination du pH (primordiale pour les solutions aqueuses) ou encore la détermination du point de fusion.

- Taille des particules. Ce test est particulièrement pertinent pour les formes solides ou bien pour les suspensions puisque cela peut impacter la biodisponibilité ainsi que la stabilité.

C'est par exemple un critère essentiel pour les comprimés car la taille des particules de PA a une influence directe sur la compressibilité. Si ces caractéristiques ne sont pas clairement établies, cela peut avoir des conséquences importantes sur la dureté et la friabilité du PF.

- Etats polymorphes. En effet, certaines molécules existent sous différentes formes cristallines (amorphe ou pseudopolymorphe par exemple). Elles présentent donc des propriétés physiques différentes, qui peuvent affecter la biodisponibilité, la stabilité et donc la qualité de la spécialité. Il existe de nombreuses méthodes permettant de déterminer si la molécule est présente sous plusieurs formes cristallines. Il est par exemple possible d'utiliser le proche IR, la diffraction des rayons X mais aussi des analyses thermiques : la Differential Scanning Calorimetry (DSC) entre autres. Néanmoins cette analyse n'est réalisée que si la molécule présente ces caractéristiques spécifiques.

Là aussi cette caractéristique est très importante pour les formes solides tels que les comprimés car l'état cristallin d'une molécule affecte ses propriétés de compressibilité et donc par voie de conséquences sa stabilité dans le temps(9).

- Analyse de la chiralité. Cet élément est particulièrement détaillé dans le guide ICH car il est très important de ne pas traiter un énantiomère opposé comme toutes les autres impuretés. Tout d'abord, il est exclu du seuil de qualification et d'identification car ces substances sont difficiles à quantifier.

Il existe un arbre décisionnel qui détaille le processus à appliquer.

Ainsi, si le PA est chiral et que le mélange est racémique, il faut envisager la nécessité de vérifier l'identité chirale pour le PA libéré lors des analyses.

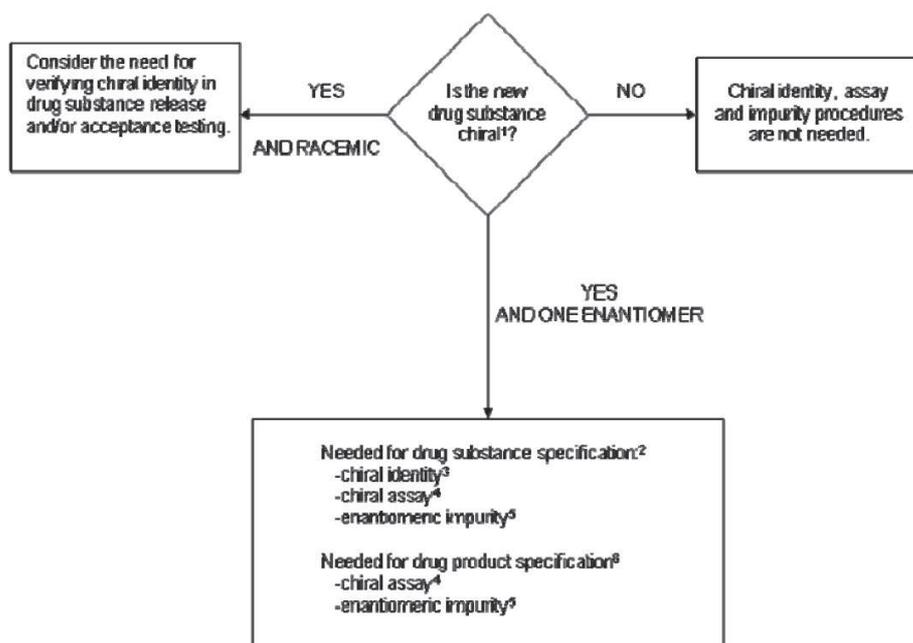
Si le PA est chiral et qu'il y a un énantiomère majoritaire, il est nécessaire d'avoir des spécifications pour le PA pour les critères suivants :

- identité chirale
- essai de chiralité
- impureté énantiomérique

Et pour le PF pour les critères suivants :

- essai de chiralité
- impureté énantiomérique.

**DECISION TREE#5: ESTABLISHING IDENTITY, ASSAY  
AND ENANTIOMERIC IMPURITY PROCEDURES FOR CHIRAL  
NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS  
CONTAINING CHIRAL DRUG SUBSTANCES**



<sup>1</sup> Chiral substances of natural origin are not addressed in this Guideline.

<sup>2</sup> As with other impurities arising in and from raw materials used in drug substance synthesis, control of chiral quality could be established alternatively by applying limits to appropriate starting materials or intermediates when justified from developmental studies. This essentially will be the case when there are multiple chiral centers (e.g., three or more), or when control at a step prior to production of the final drug substance is desirable.

<sup>3</sup> A chiral assay or an enantiomeric impurity procedure may be acceptable in lieu of a chiral identity procedure.

<sup>4</sup> An achiral assay combined with a method for controlling the opposite enantiomer is acceptable in lieu of a chiral assay.

<sup>5</sup> The level of the opposite enantiomer of the drug substance may be derived from chiral assay data or from a separate procedure.

<sup>6</sup> Stereospecific testing of drug product may not be necessary if racemization has been demonstrated to be insignificant during drug product manufacture and during storage of the finished dosage form.

*Figure n°3 : Arbre décisionnel concernant la chiralité pour un nouveau PA ou un nouveau PF qui contient un PA chiral (ICH Q6A)*

- Le test de la teneur en eau est primordial pour les substances hydrophiles car la teneur en eau peut influencer, entre autres, la stabilité du produit. Il est possible de déterminer la teneur en eau en mesurant la perte de masse après une opération de séchage ou bien en utilisant une méthode potentiométrique telle que la méthode de Karl Fischer.

- Limites microbiennes. Il faut d'une part effectuer un dénombrement des germes aérobies totaux, ainsi qu'un dénombrement des levures et moisissures totales.

#### 1.2.4.3. Les tests spécifiques pour un PF

Ces tests réalisés sont fonction de la forme pharmaceutique.

##### 1.2.4.3.1. Les formes orales solides :

- Test de dissolution, qui permet de mesurer la libération du PA. Lorsque la libération est immédiate, la mesure est réalisée ponctuellement.

Pour une forme à libération modifiée, il faut standardiser la méthode utilisée en définissant le nombre de points analysés et le temps de chaque prélèvement.

C'est par exemple le cas des comprimés gastro-résistants. Il faut adapter le pH du milieu d'analyse aux spécificités du produit. L'analyse après l'étude de stabilité permet ainsi de vérifier que la libération n'est pas modifiée dans le temps.

- Test de désagrégation : lorsque plus de 80% de la dissolution est effectuée en moins de 15 minutes, il devient alors possible de substituer le test de dissolution par le test de désagrégation. Néanmoins, entre les deux possibilités, le choix doit être fait en apportant une réponse documentée.

- Dureté/friabilité : ce test a une importance capitale car il est le reflet de l'association de nombreux paramètres, aussi bien chimiques : du PA et des excipients, que mécaniques lors de la compression en elle-même.

- Uniformité de dosage : ce test permet de garantir que le principe actif est réparti de façon uniforme dans chaque comprimé. Ce test est réalisé sur dix comprimés régulièrement prélevés dans le lot.

- Teneur en eau : ce test est très critique également car les conditions d'humidités utilisées lors des études de stabilité sont importantes, ce qui entraîne donc nécessairement un risque de variation de la teneur en eau.

- Limites microbiennes : il convient de réaliser un dénombrement total des micro-organismes aérobies ainsi que des levures et moisissures. Il faut aussi effectuer une recherche de micro-organismes spécifiés (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* etc.) en fonction de la nature du PF ou du mode de fabrication. Tous les protocoles de tests sont décrits dans la Pharmacopée, comme le test de stérilité (Chapitre 2.61. de la Pharmacopée Européenne édition 7.8) et celui concernant l'essai des endotoxines bactériennes (Chapitre 2.6.14 de la Pharmacopée Européenne édition 7.8).

#### 1.2.4.3.2. Les formes orales liquides

Voici quelques tests critiques réalisés dans le cadre des études de stabilité pour les formes orales liquides

- Redispersibilité : le temps de remise en suspension doit être clairement défini afin d'écartier tout risque de reste d'agglomérat. Cela dépend aussi du type de forme : émulsion, suspension...

Extractibles et re-largables : ces analyses d'interaction contenant-contenu sont très importantes pour les formes liquides (sirop par exemple). Mais elles dépendent aussi du type de conditionnement utilisé.

#### 1.2.4.3.3. Les formes à usage parentéral :

Voici quelques tests critiques réalisés dans le cadre des études de stabilité pour les formes à usage parentéral :

- Uniformité des unités de dosage

- Mesure du pH

- Stérilité : il s'agit du test le plus critique pour cette forme galénique

- L'essai des endotoxines bactériennes. Leur présence doit être évaluée, par exemple par le test utilisant les lysats d'amœbocytes de limules (test décrit au chapitre 2.6.14 de la Pharmacopée Européenne édition 7.8) ou bien le test immuno-enzymatique.

- Teneur en eau : qui concerne principalement les spécialités non aqueuses et les formes reconstituées

- Teneur en agents antimicrobiens : Il faut établir un critère d'acceptation pour le contenu des conservateurs en fonction de plusieurs critères (durée de vie, utilisation proposée)

Dans ce cas, il faut déterminer la plus faible concentration en antimicrobien qui permet d'obtenir les résultats attendus

- Teneur en conservateurs antioxydants

- Extractibles : ce test est très important, *a fortiori* pour une spécialité injectable, car il peut affecter la stabilité du produit.

#### 1.2.4.3.4. Les formes respiratoires

Pour cette forme pharmaceutique spécifique, il existe un test particulier et très critique. Il s'agit de l'évaluation aérodynamique des particules. Ce test est réalisé grâce à l'équipement situé ci-dessous. Il est constitué d'une pompe qui se branche à l'extrémité inférieure et qui permet de simuler l'aspiration réalisée par le patient lorsqu'il prend la dose délivrée par l'aérosol par exemple.

Le montage en lui même est composé de plusieurs étages qui sont percés de trous ayant un diamètre de plus en plus petit qui simulent l'arbre bronchique de l'Homme.

Lors de l'analyse, il suffit de mettre en marche la pompe puis de délivrer dix doses dans l'équipement (afin d'avoir des quantités suffisantes à analyser). Le PA va alors se répartir sur les plateaux en fonction de sa granulométrie. Chaque plateau est ensuite rincé séparément pour récupérer le PA. Puis une analyse en HPLC est réalisée.

Les résultats obtenus permettent donc de connaître la répartition aérodynamique du PA comme si il avait été délivré à un patient.

Ce test appelé « Cascade Impactor » a donc un rôle majeur pour l'évaluation des aérosols car il simule de manière tout à fait remarquable le parcours du PA dans l'arbre bronchique du patient.

Son analyse lors des études de stabilité est donc extrêmement importante afin de détecter une éventuelle modification de la taille des particules de PA.

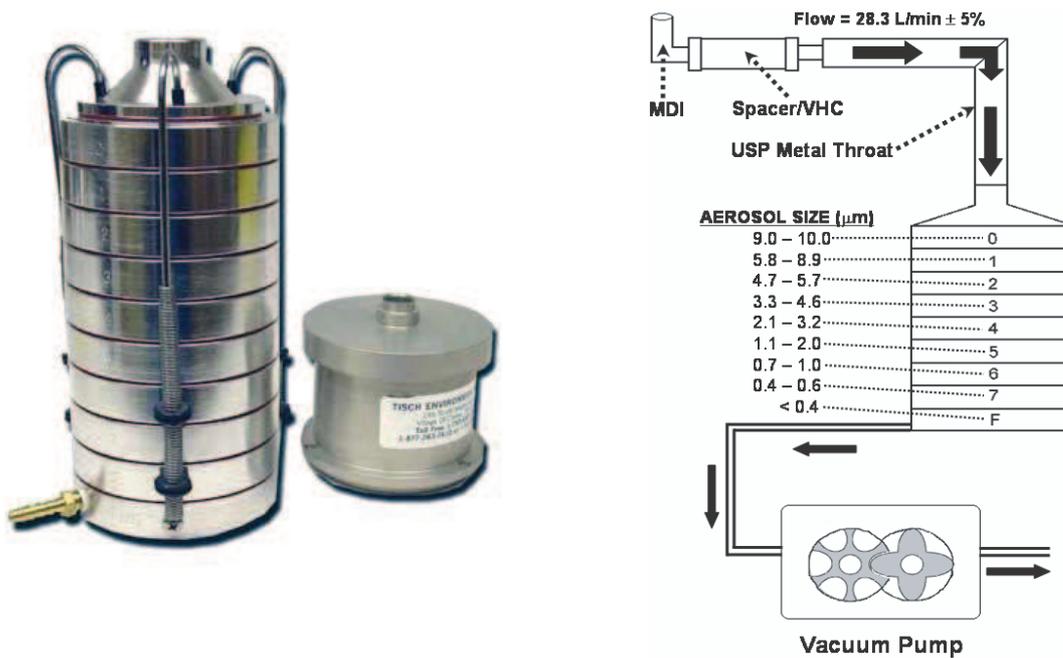


Figure n°4 : Description du test « Cascade Impactor »

Mais ça n'est pas le seul test qui est spécifique et critique pour les formes respiratoires.

Pour les poudres à inhaler, l'un des dispositifs s'appelle le Diskus, en référence au poisson tropical. Dans celui-ci, la poudre qui doit être inhalée par le patient est contenue entre deux bandes d'aluminium, dans des cupules. Lorsque le patient libère une dose, les deux bandes s'écartent et la cupule se présente devant la chambre d'inhalation afin que le patient puisse inhaler la poudre contenue à l'intérieur.

Il existe des dispositifs permettant de libérer 28 doses et d'autres permettant d'en libérer 60.

Pour le Diskus, le test de l'uniformité de teneur de la dose délivrée est extrêmement important.

Ce test consiste à analyser dix doses d'un même Diskus puis de vérifier l'uniformité de ces doses.



Figure n°5 : Serevent Diskus

Les doses à analyser sont les suivantes : 1 ; 8 ; 15 ; 22 ; 28 ; 34 ; 40 ; 47 ; 53 et 60.

L'analyse de l'uniformité de ces doses permet donc de vérifier que toutes les doses restent conformes à la spécification pendant toute la durée de vie du produit.

### **1.2.5. Les études de stabilité allégées**

Dans certaines conditions, il est possible d'avoir recours à des études de stabilité allégées. Par exemple lorsque l'on souhaite soumettre aux autorités de santé un nouveau volume de conditionnement pour une forme orale liquide (sirop par exemple).

Une étude de stabilité allégée se caractérise par le fait que tous les échantillons pour toutes les combinaisons de facteurs ne sont pas analysés à tous les stades dans le temps. Ces études sont donc une alternative à envisager lorsque plusieurs facteurs sont impliqués, même si une justification scientifique est nécessaire. Il est notamment possible de s'appuyer sur les exemples présentés dans le guide ICH Q1D, qui développe les deux différents types d'analyses allégées.

Ces deux méthodes s'appellent la méthode des extrêmes ou bracketing et la méthode de la matrice ou matrixing.

### 1.2.5.1. La méthode des extrêmes

La méthode des extrêmes repose sur l'analyse des échantillons les plus petits et les plus grands pour certains facteurs tels que : le dosage d'un PA dans un PF ou la taille du récipient pour une forme orale liquide. Cela suppose donc que les niveaux intermédiaires soient représentés par la stabilité des extrêmes testés.

Pour une spécialité sous forme de gélule, il est par exemple possible d'utiliser cette méthode lorsqu'il existe différents dosages et différentes tailles de gélule.

C'est aussi le cas pour les comprimés effervescents à différents dosages puisque dans ce cas, la poudre devant être comprimée peut ne pas contenir la même proportion de PA et d'excipients.

Concernant la taille et le système de fermeture des récipients (pour les formes orales liquides), il est possible d'avoir recours à la méthode des extrêmes mais en étudiant seulement un critère à la fois, car si plusieurs paramètres varient en même temps, il n'est alors plus possible d'extrapoler les résultats des échantillons « extrêmes ».

Il est important de préciser que si lors d'une étude, un des extrêmes n'est plus susceptible d'être commercialisé, le protocole de l'étude ne doit pas être modifié pour permettre d'avoir les informations nécessaires sur les intermédiaires. D'autre part, toutes les conséquences de l'utilisation de la méthode des extrêmes doivent être prises en compte. Enfin, si la stabilité des extrêmes est différente, celle des intermédiaires doit être considérée comme plus stable que la moins stable des extrêmes.

Exemple de conception d'une étude utilisant la méthode des extrêmes pour une solution orale à trois dosages et dans trois volumes différents.

Dosage		50 mg			75 mg			100 mg		
Lot		A	B	C	A	B	C	A	B	C
Taille du contenant	15 mL	1	1	1	0	0	0	1	1	1
	100 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 mL	1	1	1	0	0	0	1	1	1

1 : Echantillon devant être analysé

0 : Echantillon ne devant pas être analysé

*Tableau n°12 : Exemple de conception d'une étude utilisant la méthode des extrêmes pour une solution orale à trois dosages et dans trois volumes différents*

Dans cet exemple, seuls les échantillons « extrêmes » ont été analysés, c'est-à-dire ceux où le contenant était le plus petit (15 mL) et le plus grand (500 mL). C'est aussi le cas pour les dosages puisque l'intermédiaire (75 mg) n'a pas été analysé.

Cette méthode permet ici de réduire les analyses de plus de la moitié. Par contre pour la soumission du dossier, tous les tests, quel que soit le conditionnement, doivent être réalisés (exemple : à douze mois).

#### 1.2.5.2. La méthode de la matrice

Dans cette méthode, il s'agit de sélectionner un sous-ensemble par rapport au nombre total d'échantillon. Ce choix de ce sous-ensemble permettant de couvrir toutes les combinaisons possibles de facteurs devant être testés à un stade spécifique.

Avec cette méthode, il est donc possible de réaliser des études pour les spécialités sous forme solide comme par exemple les comprimés effervescents, mais aussi les formes orales liquides, comme c'est le cas avec la méthode des extrêmes.

L'un des points fondamentaux de cette technique, repose sur le fait que la matrice doit être « équilibrée » le plus possible. En effet, chaque combinaison de facteur doit être testée dans la même mesure que toutes les autres sur toute la durée prévue de l'étude. Néanmoins, le point commun à chaque paramètre est qu'il sera testé de manière totale au premier et au dernier point de temps alors que seules certaines fractions seront testées aux points intermédiaires.

Lorsque la méthode de la matrice est utilisée pour une étude à long terme, il est nécessaire d'avoir au minimum trois points de mesure (y compris le point initial) lors de la première année de l'étude, et cela, pour chaque combinaison. Pour les études de stabilité accélérée ou intermédiaire, il est nécessaire pour chaque combinaison d'avoir au minimum trois points dans le temps (point initial et final compris).

Enfin comme pour la méthode des extrêmes, si l'un des paramètres n'est plus commercialisé, l'étude doit tout de même être poursuivie, afin d'obtenir les données nécessaires.

En fonction du type d'étude souhaité, il est possible de réduire le nombre d'analyse d'un tiers, voire même de la moitié. Les exemples sont présentés ci-dessous.

Stades (mois)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosage	100 mg	Lot A	1	1	0	1	1	0	1	1
		Lot B	1	1	0	1	1	1	0	1
		Lot C	1	0	1	0	1	1	0	1
	200 mg	Lot A	1	0	1	0	1	0	1	1
		Lot B	1	1	0	1	1	1	0	1
		Lot C	1	0	1	0	1	0	1	1

Stades (mois)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosage	100 mg	Lot A	1	1	0	1	1	0	1	1
		Lot B	1	1	1	0	1	1	0	1
		Lot C	1	0	1	1	1	1	1	1
	200 mg	Lot A	1	0	1	1	1	1	1	1
		Lot B	1	1	0	1	1	0	1	1
		Lot C	1	1	1	0	1	1	0	1

1 : Echantillon devant être analysé

0 : Echantillon ne devant pas être analysé

*Tableau n°13 : Exemple de conception d'une analyse par la méthode de la matrice avec une réduction des analyses de la moitié (1<sup>er</sup> tableau) et d'un tiers (2<sup>nd</sup> tableau)*

Ces deux tableaux présentent différents protocoles d'analyse qu'il est possible de réaliser dans le cadre d'une étude avec la méthode de la matrice pour différents dosages.

Le protocole décrit dans le tableau n°13 permet de supprimer la moitié des analyses par rapport à une étude non-allégée. La diminution du nombre d'analyse est d'un tiers dans le second tableau.

Exemples pour des études avec trois dosages et trois tailles de contenants.

Dosages	100 mg			250 mg			500 mg		
Taille du contenant	75 mL	150 mL	300 mL	75 mL	150 mL	300 mL	75 mL	150 mL	300 mL
Lot 1	1	2	3	2	3	1	3	1	2
Lot 2	2	3	1	3	1	2	1	2	3
Lot 3	3	1	2	1	2	3	2	3	1

*Tableau n°14 : Exemple de conception d'une analyse par la méthode de la matrice « stades »*

Ici, il s'agit d'une matrice « stade ». Cela signifie que les chiffres 1, 2 et 3 représentent les différents stades où les analyses vont être réalisées.

Cela veut donc dire qu'au premier stade, les échantillons analysés seront les suivants : le lot 1 dosé à 100 mg dans le contenant de 75 mL, le lot 3 dosé à 100 mg dans le contenant de 150 mL, le lot 2 dosé à 100 mg dans le contenant de 300 mL, le lot 3 dosé à 250 mg dans le contenant de 75 mL, le

lot 2 dosé à 250 mg dans le contenant de 150 mL, le lot 1 dosé à 250 mg dans le contenant de 300 mL, le lot 2 dosé à 500 mg dans le contenant de 75 mL, le lot 1 dosé à 500 mg dans le contenant de 150 mL et le lot 3 dosé à 500 mg dans le contenant de 300 mL

Il en va de même pour les deux autres stades.

Mais il est encore possible de réduire le nombre d'analyses en utilisant une matrice pour les stades et les facteurs.

Dosages	100 mg			250 mg			500 mg		
Taille du contenant	75 mL	150 mL	300 mL	75 mL	150 mL	300 mL	75 mL	150 mL	300 mL
Lot 1	1	2		2		1		1	2
Lot 2		3	1	3	1		1		3
Lot 3	3		2		2	3	2	3	

Description :

Stades (mois)	0	3	6	9	12	18	24	36
1	X		X	X	X	X	X	X
2	X	X		X	X		X	X
3	X	X	X		X	X		X

X = échantillon devant être analysé

*Tableau n°15 : Exemple de conception d'une analyse par la méthode de la matrice « stades et facteurs »*

Afin d'interpréter cette étude il faut d'abord regarder le numéro indiqué dans le premier tableau. Celui-ci permet d'aller voir dans le second tableau à quels stades il faut réaliser l'analyse.

Par exemple le lot 2 dosé à 100 mg dans le contenant de 150 mL possède le numéro 3, ce qui signifie que les stades : 0 ; 3 mois ; 6 mois ; 12 mois ; 18 mois et 36 mois doivent être analysés et pas les autres stades.

Ce type de matrice permet donc de réduire encore plus le nombre d'analyses.

Néanmoins il faut rester prudent avec ces méthodes, car elles présentent tout de même des inconvénients non négligeables et qu'il faut prendre en compte lors de la rédaction des protocoles.

En effet, bien que ces études permettent de diminuer le nombre d'analyses, les durées de péremption associées sont souvent plus courtes que celles qui auraient pu être déterminées si des études non-allégées avaient été réalisées. Le faible nombre de données recueillies explique ce phénomène.

D'autre part, il n'est pas toujours possible de réaliser ce genre d'étude. Cela est fonction du PF qui est étudié. Par exemple pour un aérosol (à différents dosages), qui est un dispositif extrêmement complexe, il n'est pas envisageable de réaliser ce genre d'étude.

De plus, même si les études de stabilité sont longues et parfois difficiles à mettre en place, elles sont génératrices de beaucoup de données et donc d'informations supplémentaires. A mon avis, il vaut mieux utiliser ce genre d'études allégées dans des cas très particuliers et ainsi ne pas prendre le risque de passer à côté d'une information importante.

### **1.2.6. Etudes statistiques**

Lors du dépôt d'un dossier pour un PA, il est possible de le soumettre avec 12 mois d'étude de stabilité, tout en demandant une période de re-contrôle de 24 mois. Ce cas est également possible pour la péremption d'un PF. Pour cela, il faut utiliser des études statistiques. Ces études peuvent être effectuées selon différents tests et méthodes.

Dans un premier temps, il est nécessaire de réaliser une étude individuelle, facteur par facteur avant de faire une interprétation globale.

L'arbre décisionnel présenté ci-dessous (issu du guide ICH Q1E) détaille les différents cas possibles suite aux résultats obtenus lors des études de stabilité. La particularité de cet arbre décisionnel est de s'appliquer aussi bien aux PA qu'aux PF même si les objectifs sont différents. En effet, pour un PA il faut définir sa période de re-contrôle, alors qu'il s'agit de la durée de péremption pour un PF.

Le principe d'une extrapolation repose sur le fait que le même modèle de changement va continuer à s'appliquer au-delà de la période couverte par les données. C'est pourquoi toute extrapolation doit obligatoirement être justifiée par des données d'études à long terme dès que possible et non pas se baser seulement sur une estimation d'une droite ou d'une courbe de régression.

#### 1.2.6.1. Evaluation des données.

La première étape consiste à analyser les paramètres individuellement puis à regarder si des changements significatifs ont eu lieu lors des six premiers mois de l'étude accélérée. Si ce n'est pas le cas et que les études à long terme et accélérées ne montrent pas ou peu de changements, les études statistiques ne sont pas nécessaires et dans ce cas, la période de re-contrôle ou la péremption peut être deux fois plus importante que la durée de l'étude à long terme ou bien être au maximum de douze mois de plus que la durée de l'étude à long terme ; le choix étant porté vers la durée la plus restrictive.

Si le PA ou le PF dans ce cas doit être conservé au réfrigérateur, la durée maximale peut être d'une fois et demi la durée de l'étude à long terme ou alors de six mois de plus que la durée de l'étude à long terme.

Toujours dans le cas où les études accélérées ne montrent pas de changement significatif dans les six premiers mois :

- s'il y a un petit changement à la fin des études à long terme et/ou une petite variabilité ou

- si les études à long terme ne montrent pas de modifications mais que les études accélérées en montrent

- alors si des études statistiques sont envisageables et réalisées, il est possible de s'appuyer dessus et la période de re-contrôle ou la péremption peuvent être deux fois plus importante que la durée de l'étude à long terme ou bien être, au maximum de douze mois de plus que la durée de l'étude à long terme.

Si le PA ou le PF dans ce cas doit être conservé au réfrigérateur, la durée maximale peut être d'une fois et demi la durée de l'étude à long terme ou alors de six mois de plus que la durée de l'étude à long terme.

Dans le cas où le PA ou le PF présente des changements significatifs à six mois en conditions accélérées et qu'il doit être conservé au réfrigérateur et qu'il présente également des modifications après trois mois en conditions accélérées alors aucune extrapolation n'est possible. C'est aussi le cas quand un PA ou PF présente des changements significatifs lors des six premiers mois des études accélérées et des changements significatifs en conditions intermédiaires.

Enfin, si un PA ou un PF présente des changements significatifs au bout de six mois en conditions accélérées mais qu'il n'en présente pas en conditions intermédiaires alors, il y a deux possibilités :

- soit des études statistiques sont menées et la période de re-contrôle ou la péremption peut être une fois et demie plus importante que la durée de l'étude à long terme ou bien être au maximum de six mois de plus que la durée de l'étude à long terme.

- soit il est possible d'allonger seulement la période de re-contrôle ou la durée de la péremption de trois mois.

3. APPENDICES

Appendix A: Decision Tree for Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products (excluding Frozen Products)

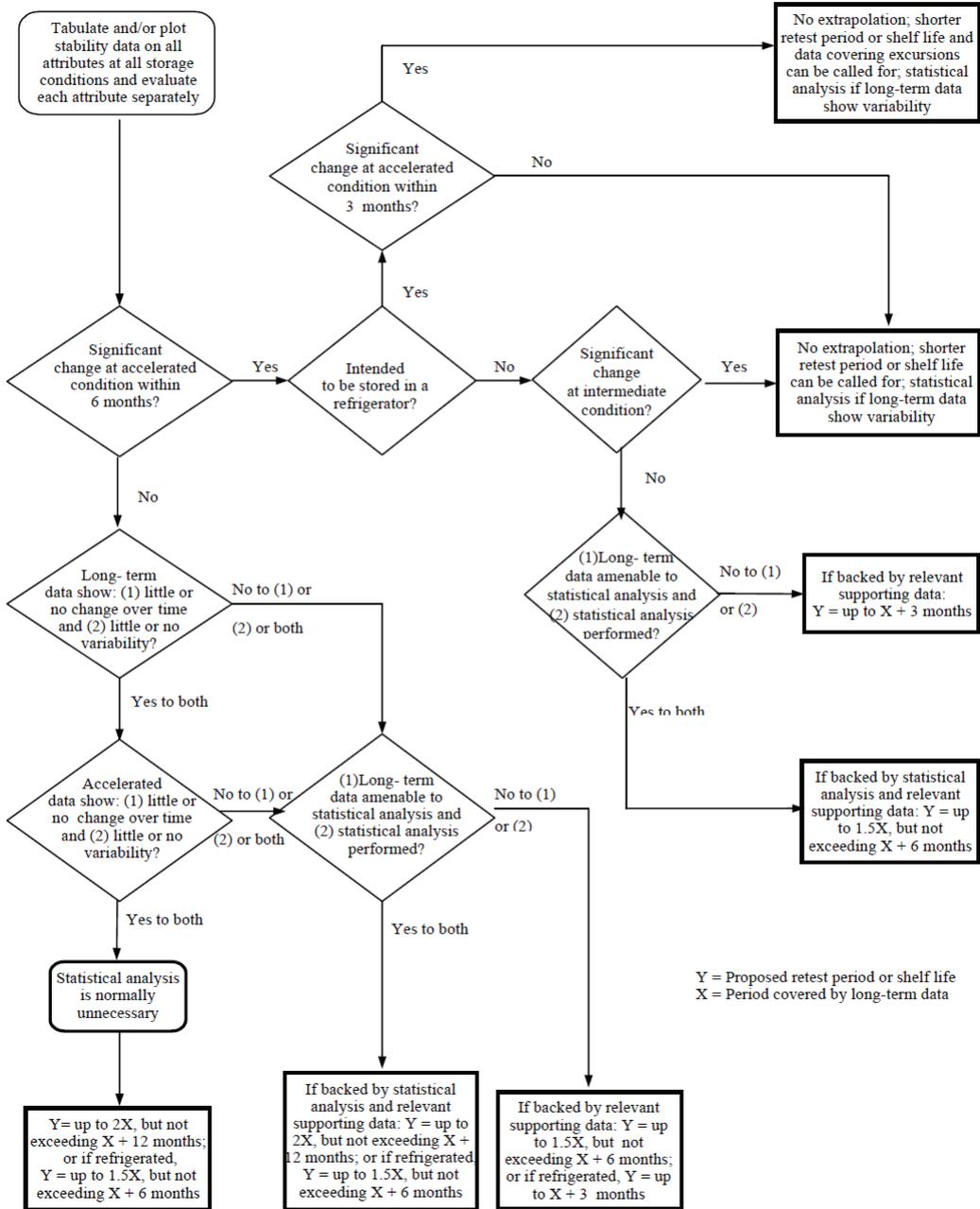


Figure n°6 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des données pour le choix de la période de re-contrôle ou de la durée de péremption pour les PA ou les PF (ICH Q1E)

### 1.2.6.2. Modèle statistique

Le modèle utilisé le plus fréquemment est celui de l'analyse de régression linéaire. Mais avant de l'utiliser, il faut s'assurer que l'attribut testé peut être représenté par une fonction linéaire. C'est le cas par exemple pour les produits de dégradations, qui ainsi dosés permettent de déterminer une période de re-contrôle (pour un PA). Cela est déterminé par le moment où la limite de confiance à 95% croise avec le critère d'acceptation proposé.

Lorsqu'un attribut diminue dans le temps, la limite inférieure de confiance à 95% doit être comparée au critère d'acceptation. C'est l'inverse pour un attribut qui augmente dans le temps.

Pour un attribut dont l'évolution est inconnue, il faut comparer aux deux limites à 95%.

### 1.2.7. Cas particuliers

#### 1.2.7.1. Cas des nouvelles formes galéniques

Ce cas est décrit dans le guide ICH Q1C. Il définit les études de stabilité à réaliser dans le cadre d'un PA qui est commercialisé sous une autre forme galénique que celle déjà existante, par exemple d'une voie orale à une voie injectable mais aussi d'un comprimé à libération immédiate à un comprimé à libération modifiée.

Les études de stabilités devant être réalisées sont celles décrites dans le guide ICH Q1A mais dans certains cas justifiés, il est possible de réduire la durée des études lors de la soumission aux autorités de santé, par exemple : six mois d'études accélérées et six mois de données à long terme des études en cours.

*Cf Annexe n°3 : Guide ICH Q1C (January 1998)*

#### 1.2.7.2. Cas des études de stabilité pour les PA et les PF déjà commercialisés.

Ces cas sont décrits dans le guide « Stability testing of existing active ingredients and related finished products » (March 2004) de l'EMA. Ce guide a la même structure que le guide ICH Q1A (R2). En effet, il s'agit d'une extension de ce guide, à l'usage des PA et PF déjà commercialisés qui reprend en très grande majorité les principes déjà développés précédemment. Il décrit les études à réaliser ainsi que les conditions à appliquer, ce qui permet à la fin, de définir une date de re-contrôle pour un PA et une date de péremption ainsi que des conditions de stockage pour un PF. Ce guide peut s'appliquer à l'enregistrement des produits génériques.

#### 1.2.7.3. Cas des spécialités multi-doses

Lors de l'enregistrement de ces spécialités, la date de péremption doit être définie grâce à des essais en cours d'utilisation. Si ce n'est pas le cas, une justification doit être apportée. La justification peut aussi être apportée par des résultats expérimentaux.

Pour réaliser ces tests, deux lots au minimum doivent être utilisés, dont l'un proche de la péremption. Il faut ensuite réaliser les analyses dans des conditions de fréquence comparable à l'utilisation normale d'un patient. A la suite de ces études, l'étiquetage présent sur le conditionnement doit indiquer la durée de conservation en cours d'utilisation. Si possible l'étiquette devra également contenir un espace permettant d'indiquer la date de début d'utilisation.

Ces recommandations sont issues du guide « In-use stability testing of human medicinal products » (September 2001) de l'EMA.

#### 1.2.7.4. Cas des spécialités stériles

Ce cas particulier est traité dans le guide "Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution" (July 1998) de l'EMA.

De manière générale, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant x heures/jours à y °C. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture, de reconstitution ou de dilution exclut le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Pour les préparations injectables ou les perfusions, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant x heures/jours à y °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution ou la dilution a lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Concernant les produits stériles contenant un conservateur aqueux (ou non aqueux), la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant x heures/jours à y °C. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant une durée maximale de z jours à t °C. Le demandeur doit justifier les valeurs de z et t. De plus, z ne devrait pas être supérieur à 28 jours.

### **1.2.8. Etiquetage**

Les études de stabilité effectuées sur les PA permettent de définir une période de re-contrôle.

Les études réalisées sur le PF permettent de définir la durée de la péremption mais également d'ajouter des mentions restrictives au niveau de l'étiquetage, comme par exemple : « ne pas congeler », néanmoins, les termes : « température de la pièce » et « conditions ambiantes » ne sont pas acceptées.

Les différents étiquetages possibles sont présentés dans le guide « Declaration of storage conditions for medicinal products particulars and active substances » (octobre 2003) de l'EMA.

Testing conditions where the product is stable	Required labelling statement	Additional labelling statement*, where relevant
25°C/60%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated) or 30°C/65%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated)	None***	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term) 30°C/60 or 65%RH (intermediate) or 30°C/65%RH (long term)	Do not store above 30°C or Store below 30°C	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term)	Do not store above 25°C or Store below 25°C	Do not refrigerate or freeze
5°C ± 3°C (long term)	Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated ****  **	Do not freeze
Below zero	Store in a freezer or Store and transport frozen *****  **	

\* Depending on the pharmaceutical form and the properties of the product, there may be a risk of deterioration due to physical changes if subjected to low temperatures. Low temperatures may also have an effect on the packaging in certain cases. An additional statement may be necessary to take account of this possibility.

\*\* The SPC and Package Leaflet (PL) should include a reference to the temperature range e.g. (2°C to 8°C)

\*\*\* The following SPC and PL statements are required:  
This medicinal product does not require any special storage conditions.

\*\*\*\* The stability data generated at 25°C/60%RH (acc) should be taken into account when deciding whether or not transport under refrigeration is necessary. The statement should only be used in exceptional cases.

\*\*\*\*\*The statement should only be used when critical.

CPMP/QWP/609/96/Rev 2

*Tableau n°16 : Exemples d'étiquetages et de conditions de stockage pour des PF (Declaration of storage conditions for medicinal products particulars and active substances) EMA (October 2003)*

### **1.2.9. Discussion**

Les référentiels ICH permettent de définir les études de stabilité à réaliser. Les guides à disposition des laboratoires pharmaceutiques ont permis une meilleure standardisation des études de stabilité, permettant de définir la péremption et les conditions de stockage des produits. Ces référentiels ont évolué afin de couvrir toutes les zones climatiques. Ils ont permis de définir de façon uniforme et homogène les données nécessaires à l'enregistrement, la recherche et la quantification des impuretés de dégradation ainsi que les outils statistiques pour définir la péremption.

**Seconde partie :**

**Principes de réalisation des**

**études de stabilité**

## 2.1. Généralités

Après avoir abordé dans la partie précédente les différentes réglementations associées aux études de stabilité, nous allons nous intéresser à la réalisation de ces études de stabilité. Pour cela, nous aborderons les protocoles de stabilité qui seront accompagnés d'un exemple. Puis nous développerons le rôle et l'utilisation des enceintes climatiques.

### 2.1.1. Définitions

D'un point de vue réglementaire, les études de stabilité commerciales sont définies dans les BPF européennes(10) et plus particulièrement dans le chapitre 6 qui traite du contrôle de la qualité.

Le chapitre 6.23 des BPF européennes stipule qu'après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être évaluée de manière appropriée et continue. Cela permet de détecter toute dérive de stabilité dans le temps de la spécialité.

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

Figure n°7 : Chapitre 6.23 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Le chapitre 6.24 quant à lui, précise que les études de stabilité permettent également de vérifier que le produit reste bien conforme aux spécifications enregistrées.

L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

Figure n°8 : Chapitre 6.24 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Dans certains cas, il est parfois nécessaire de réaliser des études de stabilité sur du produit vrac, par exemple pour des comprimés stockés en magasin en

vrac avant conditionnement. C'est aussi le cas pour les produits intermédiaires (chapitre 6.25 des BPF Européennes).

Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

Figure n°9 : Chapitre 6.25 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Enfin, le chapitre 6.29 précise qu'au moins un lot par an, par dosage et par conditionnement doit être étudié en stabilité, afin d'avoir suffisamment de données.

Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf justification et pour chaque produit fabriqué, il doit être inclus dans le programme d'études de stabilité au moins un lot par an pour chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire, si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année). Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite normalement l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut tenir compte d'une approche de type bénéfice-risque. Le principe d'une approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.

Figure n°10 : Chapitre 6.29 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Cette démarche n'est pas la même que celle utilisée par les autorités américaines où les tests à réaliser et le nombre de lots à suivre en stabilité est défini dans le New Drug Application (NDA) et est donc différente pour chaque spécialité.

D'après moi cette méthode est beaucoup plus cohérente d'un point de vue « qualité », car certaines spécialités sont beaucoup plus critiques que d'autres, en terme d'impact patient notamment. C'est notamment le cas pour les spécialités injectables du fait du mode d'utilisation.

D'autre part, il est bien évident que certaines spécialités, du fait de leurs caractéristiques physico-chimiques ou de la méthode de production utilisée sont beaucoup plus instables que d'autres. C'est pourquoi d'après moi, la mise en stabilité d'un seul lot par an, par dosage et par type de conditionnement peut s'avérer insuffisante pour certaines spécialités ou pour certaines formes pharmaceutiques spécifiques.

## **2.1.2. Responsabilité de l'étude**

Comme toute opération de contrôle et d'analyse, les études de stabilité sont sous la responsabilité du département de Contrôle Qualité (CQ). Néanmoins, comme cela est spécifié dans les BPF, et notamment dans le chapitre 7 : « Fabrication et analyse en sous-traitance », il est possible de faire faire les études ainsi que les analyses de stabilité par un sous-traitant. Pour cela, un contrat entre les deux parties est obligatoire. Dans celui-ci, la façon dont le Pharmacien Responsable (PR) exerce sa pleine responsabilité doit être spécifié. Toutes les informations nécessaires au sous-traitant pour la bonne connaissance et la bonne réalisation des études et des analyses doivent être mises à disposition.

Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant les postes-clés, en particulier au pharmacien responsable. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.

Figure n°11 : Chapitre 6.31 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

## **2.1.3. Protocole d'étude**

### **2.1.3.1. Généralités**

Les chapitres 6.26 et 6.27 des BPF européennes précisent que ces études doivent être menées selon un protocole écrit, prédéfini, validé avant le début de l'étude et qui comporte un certain nombre de critères comme :

- le nombre de lot(s) par dosage et le cas échéant, les différentes tailles de lot

- les méthodes appropriées de contrôle physico-chimiques, microbiologiques et biologiques

- les critères d'acceptation

- les références aux méthodes de contrôle

- la description des conditionnements primaire et extérieur

- les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses)

- la description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées).

- tout autre paramètre spécifique du médicament.

Il est également possible d'y ajouter les informations suivantes :

- l'objet de l'étude de stabilité, incluant pour les lots d'enregistrement le type de variation

- les plans d'échantillonnages

- le nombre d'échantillons par échéance

- le nombre total d'échantillons

- les analyses à réaliser au stade initial

- les analyses à réaliser à chaque échéance

- le nombre d'unités nécessaires pour réaliser les analyses spécifiées

- toute exigence particulière de stockage

Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de la ligne directrice 15.

Figure n°12 : Chapitre 6.26 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
- les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques
- les critères d'acceptation ;
- les références aux méthodes de contrôle ;
- la description des conditionnements primaire et extérieur;
- les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses);
- la description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
- tout autre paramètre spécifique du médicament.

Figure n°13 : Chapitre 6.27 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Enfin, le chapitre 6.28 précise qu'il peut y avoir des différences entre le protocole d'analyse utilisé pour la libération du lot et le protocole d'analyse réalisé dans le cadre de l'étude de stabilité.

Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui des études de stabilité en temps réel décrit dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (par exemple en ce qui concerne la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH), à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole.

Figure n°14 : Chapitre 6.28 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Ce chapitre des BPF Européennes est très important car il permet au laboratoire de contrôle de rédiger son protocole d'analyse de stabilité en utilisant les connaissances recueillies au fil du temps. Ainsi certaines analyses jugées peu pertinentes sur le long terme peuvent ne pas être réalisées et inversement.

### 2.1.3.2. Réalisation d'une étude

Un des points essentiels qui doit rester présent lors de toute la durée de l'étude de stabilité commerciale est que celle-ci est représentative de l'ensemble des lots produits durant l'année puisqu'un seul lot est étudié par an. Le lot utilisé est choisi de façon aléatoire parmi l'ensemble de la production.

Une fois le lot produit, un certain nombre d'échantillons sont conservés pour être mis en stabilité dans des enceintes climatiques. Les échantillons sont alors transmis au service concerné qui se charge de rédiger le protocole de l'étude ainsi que d'imprimer les étiquettes qui vont permettre aux échantillons d'être identifiables.

Les étiquettes présentent les informations suivantes :

- nom du produit et dosage
- protocole d'étude
- numéro de lot
- conditions de stabilité (échéance et conditions de stockage)
- date de péremption

Afin de simplifier la sortie des échantillons, il est préférable d'identifier avant le début de l'étude, le stade d'analyse de chaque échantillon.

Lors de la mise en stabilité, un document comportant les informations suivantes doit être complété :

- le numéro de l'enceinte climatique et les conditions de stockage
- la date et l'heure de l'ouverture de l'étuve
- la désignation de l'opération et le visa du gestionnaire d'échantillons.

Par mesure de sécurité, si nécessaire, le nombre d'échantillons peut être multiplié par deux et séparé dans des enceintes climatiques différentes afin de pallier à toute panne de ces enceintes.

Une fois l'étude initiée, il faut établir le planning des sorties de stabilité ainsi que celui des analyses devant être réalisées, toujours en tenant compte du protocole défini.

Compte tenu de la durée des études, il doit exister une fenêtre définie à l'avance qui permet d'avoir un laps de temps durant lequel la sortie des échantillons est possible ainsi que l'analyse par la suite. Celle-ci est représentative de l'échéance de stabilité planifiée.

Classiquement, lors de la première année de l'étude, les analyses sont réalisées tous les trois mois, puis tous les six mois lors de la seconde année et enfin tous les ans à partir de la troisième année de l'étude mais ce type de choix est spécifique à chaque entreprise. En effet, pour certaines stabilités jugées très stables, il peut être décidé de ne pas réaliser d'analyse à trois et neuf mois par exemple.

Une autre possibilité est de récupérer plus d'échantillons et d'en mettre certains dans des conditions de stockage moins drastiques : température et/ou humidité relative plus faible.

Enfin, il peut aussi être envisagé de mettre en stabilité plusieurs lots par an de spécialité, s'il y a eu des changements procédé, matière nécessitant des études de stabilité complémentaires.

Afin de permettre une évaluation du comportement du produit pendant sa durée de vie, il peut être nécessaire d'ajouter dans le protocole un autre point de stabilité : le point de fin de vie, qui correspond à la péremption réelle du produit. C'est notamment le cas pour des spécialités tels que les aérosols.

Concernant les conditions de stockage, elles sont spécifiques en fonction du marché prévu et des conditions climatiques de la région dans laquelle le produit sera utilisé. A chaque condition correspond une température et une humidité relative qui sont définies dans les guides de l'ICH et de l'OMS.

Climatic zone	Definition	Criteria Mean annual temperature measured in the open air/ mean annual partial water vapour pressure	Long-term testing conditions
I	Temperate climate	≤ 15 °C / ≤ 11 hPa	21 °C / 45% RH
II	Subtropical and Mediterranean climate	> 15 to 22 °C / > 11 to 18 hPa	25 °C / 60% RH
III	Hot and dry climate	> 22 °C / ≤ 15 hPa	30 °C / 35% RH
IVA	Hot and humid climate	> 22 °C / > 15 to 27 hPa	30 °C / 65% RH
IVB	Hot and very humid climate	> 22 °C / > 27 hPa	30 °C / 75% RH

Tableau n°17 : Conditions de température et d'humidité relative pour les études de stabilité à long terme (Stability guideline OMS)

### 2.1.3.3. Exemple

Voici un exemple de protocole d'analyse pouvant être réalisé pour une spécialité aérosol.

AR : Analyse à réaliser

NPR : Ne pas réaliser l'analyse

Protocole de stabilité											
Spécialité :		Date de fabrication :					Conditions de stabilité :				
N° du protocole de stabilité :		Date d'expiration :					Début de l'étude :				
N° de lot :											
Test	Spécification	Statut	Initial	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois réel	24 mois	
Apparence			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	AR	
Identification par IR			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	AR	
Identification par CLHP			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	AR	
Nombre de doses			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	AR	
Teneur par bouffée			AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	
Uniformité de teneur			AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	
Evaluation aérodynamique des particules			AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	
Impuretés par CLHP			AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	
Particules étrangères			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	AR	
Taux de fuite			AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	
Microbiologie			AR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	NPR	
<b>Conformité</b>											

Figure n°15 : Exemple de protocole de stabilité

Il convient alors de détailler et d'expliquer pourquoi un tel protocole a été réalisé.

Pour les aérosols, le choix des stades d'analyses a été porté vers une analyse tous les trois mois durant la première année puis une analyse tous les six mois pendant la deuxième année et enfin une analyse à la date de péremption réelle a été ajoutée.

Pour un produit, il y a des analyses qui sont indicatrices de la stabilité du produit et d'autres qui ne le sont pas.

Pour les analyses non-indicatrices de la stabilité du produit, il y a, par exemple :

- l'identification du PA par IR ou par CLHP
- la recherche des particules étrangères apportées par le procédé de fabrication et qui n'évoluent pas en cas de stabilité
- l'étude microbiologique

Les analyses indicatrices de la stabilité sont :

- la teneur par bouffée : car elle est révélatrice de la quantité de PA délivrée au patient à chaque dose
- l'uniformité de teneur : qui permet de s'assurer que toutes les doses délivrées contiennent la même teneur en PA.
- l'évaluation aérodynamique des particules car c'est le reflet de la quantité de PA qui est reçu par le patient tout au long de son arbre bronchique.
- les impuretés
- la perte de poids car cela garantit qu'à péremption du produit, la dernière dose reste conforme aux spécifications

Toutes ces analyses sont considérées comme indicatrices de la performance du produit et donc de la stabilité. C'est pourquoi elles sont réalisées à tous les stades.

En cas de non-conformité, dans le cadre de l'investigation, les échantillons peuvent être testés en condition ambiante, incluant le lot amont et aval afin d'évaluer la non-conformité de la campagne de produit fabriqué.

Ce protocole permet donc de suivre de manière continue dans le temps les analyses critiques qui peuvent avoir un éventuel impact pour le patient. Il permet également de suivre l'évolution du produit dans le temps vis-à-vis de la réglementation et des conditions de stockage imposées.

#### **2.1.4. Lot d'évaluation**

Les évolutions et les améliorations sont courantes dans l'industrie pharmaceutique, mais avant de réaliser certaines modifications importantes, il est primordial de réaliser des « lots tests ». Cela permet de s'assurer de la faisabilité d'une modification. Il peut s'agir, par exemple, de tester l'utilisation d'un nouveau type de blister pour le conditionnement d'une forme sèche (gélule, comprimé...), mais aussi, lors de la modification de la méthode de remplissage de seringues ou encore lors de l'augmentation de la cadence d'une ligne de conditionnement.

Pour cela, il faut avoir recours à des lots d'essais qui ne seront pas commercialisés mais qui permettent de donner des informations supplémentaires sur les modifications testées notamment lorsque ces lots sont testés en stabilité.

#### **2.1.5. Lot de validation**

Une fois que la modification a été testée et qu'elle répond aux attentes fixées, elle doit encore être validée. Il faut alors avoir recours à l'utilisation d'un ou plusieurs lots de validation. Ils correspondent à des lots de spécialité qui sont de futurs lots commercialisés et qui servent à prouver que le changement implémenté n'a pas d'impact sur la spécialité.

Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité. Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.

Figure n°16 : Chapitre 6.30 des BPF Européennes (N° 2011/8 bis)

Après la production, ils sont étudiés de manière plus poussée et notamment du point de vue de la stabilité dans le temps. Plusieurs protocoles sont réalisés et utilisent différentes conditions de température et d'humidité relative pendant des durées variables. Cela permet donc de connaître le profil d'évolution du PF et donc de savoir si la modification réalisée pourrait avoir des conséquences sur la qualité du produit.

Néanmoins ces changements ne s'effectuent pas seuls. En effet, les réglementations encadrent de manière stricte les changements qui peuvent être apportés. C'est pourquoi il faut avoir recours à des modifications de l'AMM pour les mettre en vigueur.

### **2.1.6. Modifications de l'AMM**

Communément appelé « Variation » par abus de langage, ce terme est défini dans l'article R. 5121-41-2 du CSP comme :

Une modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article R. 5121-41-1.

Figure n°17 : Extrait de l'article R. 5121-41-2 du CSP

Le dépôt d'une AMM peut s'effectuer de différentes façons. Il en existe quatre types différents.

Concernant les modifications de l'AMM, elles sont classées en différentes catégories (type I et type II), qui sont elles mêmes subdivisées.

### 2.1.6.1. Procédures d'enregistrement

La procédure nationale :

C'est celle qui est la plus ancienne mais aussi celle qui est le moins utilisée actuellement car elle ne permet que la commercialisation d'une spécialité dans un seul pays, ce qui est donc extrêmement restrictif.

Cette procédure est principalement utilisée pour les spécialités les moins récentes qui ont été enregistrées de cette façon lors de la mise sur le marché.

La procédure centralisée :

C'est cette procédure qui s'applique aux spécialités permettant de traiter des pathologies précises telles que : le diabète, les maladies rares ou orphelines, l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH (ou issues des biotechnologies). Dans ce cas, l'autorisation s'applique pour tous les pays de l'UE et l'accord de mise sur le marché est donné par l'EMA qui est basée à Londres.

La procédure décentralisée :

Dans ce cas, le dossier est déposé au même moment à toutes les autorités des états membres, tout en choisissant également un état de référence. C'est alors cet état qui va se charger de l'évaluation du dossier puis qui va décider ou non de donner l'autorisation de mise sur le marché, qui sera alors simultanée pour tous les états membres.

La procédure de reconnaissance mutuelle :

Elle repose sur un principe proche de la procédure décentralisée mais dans ce cas, le dépôt ne se fait qu'auprès d'une seule autorité de santé. Si l'autorisation est accordée par cet état, alors il est possible de l'étendre aux autres états membres.

Bien que ces procédures soient pour la plupart identiques entre les pays, il a subsisté, jusqu'au 4 août 2013, des textes différents entre les pays pour déposer des modifications de l'AMM. Depuis cette date, les textes de

référence sont les mêmes quel que soit la procédure de dépôt initial. Il s'agit du règlement N°712/2012 de la commission du 3 août 2012(11).

Cette nouvelle réglementation permet ainsi de simplifier et de clarifier la législation tout en conservant un niveau de santé publique identique.

Cela permet également de diminuer le nombre de modifications déposées et donc permettre aux autorités compétentes de traiter plus efficacement celles ayant un impact réel sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité.

Cela permet enfin d'harmoniser les procédures.

#### 2.1.6.2. Modification de type IA

Cette modification de l'AMM possède la particularité de pouvoir être effectuée sans approbation préalable des autorités de santé. Elle peut se définir par l'expression anglaise « do and tell », c'est-à-dire « faire et dire ». Elle s'applique pour les modifications dites mineures, c'est-à-dire, celles dont la répercussion sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité de la spécialité concernée sont minimales voire même nulles.

Les différentes modifications entrant dans cette catégorie sont listées dans l'annexe du règlement N°712/2012. Cela peut être par exemple, un changement mineur dans le procédé de fabrication du PA.

*Cf Annexe n°4 : Règlement UE n°712/2012 de la commission du 3 août 2012*

Pour ces modifications, le titulaire de l'AMM doit effectuer la notification aux autorités de santé dans les douze mois. Il a pour cela deux possibilités, soit la notification est effectuée de manière individuelle, soit un rapport annuel est fourni.

Dans tous les cas, les autorités de santé donnent leur avis dans un délai de trente jours après la notification. En cas d'avis défavorable, le titulaire doit arrêter immédiatement la mise en œuvre des changements qui ont eu lieu.

#### 2.1.6.3. Modification de type IA<sub>IN</sub>

Les modifications de type IA<sub>IN</sub> pour Immediate Notification (IN) : notification immédiate présentent une seule différence par rapport à celles de type IA : elle doit être transmise immédiatement aux autorités de santé après la mise en place. Cela s'explique par un besoin de surveillance continue de la spécialité concernée.

Par exemple, une modification de type IA<sub>IN</sub> peut être : le changement dans un excipient du produit fini (ajout, suppression ou remplacement d'un colorant).

#### 2.1.6.4. Modification de type II

Elle se définit comme étant une modification majeure et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'efficacité et la sécurité de la spécialité concernée. L'approbation préalable par les autorités de santé avant sa mise en place est obligatoire. Après le dépôt de la modification, les autorités ont entre trente jours (cas urgents) et quatre-vingt dix jours pour accorder ou non cette modification.

Les modifications de type II sont listées dans l'annexe n°2 du règlement N°712/2012. Cela peut être par exemple : un changement substantiel dans un procédé de fabrication qui peut avoir un impact significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité de la spécialité concernée.

#### 2.1.6.5. Modification de type IB

Entre les modifications de type IA et celles de type II, se trouvent celles de type IB qui ont la particularité de ne pas être listées dans le règlement N°712/2012 ; les modifications appartenant à cette catégorie, sont celles qui ne sont listées nulle part (ou bien seulement dans le guide relatif à la classification des modifications).

Après la notification aux autorités de santé, le titulaire doit attendre la réponse (sous trente jours) puis mettre en place la modification lorsqu'elle est acceptée.

Exemple de modification de type IB : changement dans le conditionnement primaire d'un PF.

Néanmoins, et comme nous l'avons vu précédemment, le point commun de toutes ces modifications est qu'elles se justifient en réalisant des études de stabilité.

## 2.2. Les enceintes climatiques(12)

### 2.2.1. Présentation(13)

Une enceinte est un espace clos dans lequel un ou plusieurs paramètres d'environnement sont contrôlés :

- l'enceinte thermostatique est une enceinte dont la valeur de la température de l'air est contrôlée

- l'enceinte climatique est une enceinte dont les valeurs de la température et de l'humidité de l'air sont contrôlées.

Le volume intérieur correspond au volume qui est limité par les parois intérieures, c'est-à-dire par les dimensions intérieures de hauteur, de largeur et de profondeur de l'enceinte. Le volume de travail correspond à la partie du volume intérieur de l'enceinte dans laquelle les conditions d'environnement spécifiées sont maintenues dans les erreurs maximales tolérées.

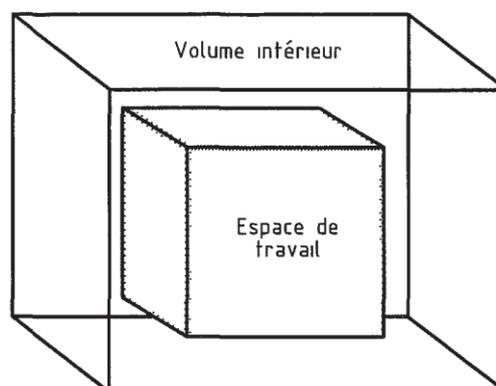


Figure n°18 : Représentation de l'espace de travail dans le volume intérieur

Cela permet donc d'y entreposer des échantillons de médicaments dans le cadre d'études de stabilité.



*Figure n°19 : Photographie de l'intérieur d'une enceinte climatique*

### **2.2.2. Qualification**

Comme tout équipement utilisé dans l'industrie pharmaceutique, les enceintes climatiques doivent être qualifiées. Ce processus est très standardisé et repose sur différentes étapes qui s'enchainent et qui sont au nombre de quatre :

- Qualification de Conception (QC)
- Qualification d'Installation (QI)
- Qualification Opérationnelle (QO)
- Qualification de Performance (QP)

La QC est la première étape du procédé de qualification. Cette étape est primordiale car elle permet de traduire le besoin, en fonction de ce qui est

attendu. De manière classique, cette étape aboutit à la rédaction d'un cahier des charges.

Pour le cas spécifique d'une enceinte climatique, le besoin exprimé correspond dans un premier temps au volume d'échantillon que devra contenir l'enceinte. De ce critère, dépendra alors le nombre de sondes thermostatiques et hygrométriques ainsi que leur position et le système de maintien de la température et de l'humidité.

Une fois la QC terminée, l'étape suivante est la QI qui consiste à vérifier que l'installation de l'équipement est conforme à ce qui est attendu, notamment au niveau du raccordement électrique et en fluide.

Pour une enceinte climatique, le raccordement au réseau électrique ainsi qu'à un réseau de secours est primordial, tout comme le raccordement au circuit d'eau afin d'assurer la tenue conforme du taux d'HR.

Un des autres tests pouvant être réalisé consiste à augmenter la consigne à une valeur supérieure à la température de sécurité pour s'assurer que l'équipement disjoncte bien.

Ensuite la troisième étape est la QO qui permet de vérifier que chaque élément fonctionne correctement. Pour cela les vérifications sont effectuées sur chaque élément de l'équipement de manière individuelle.

Dans le cadre des enceintes climatiques, il s'agit de vérifier le fonctionnement de chaque capteur thermométrique et hygrométrique mais aussi des alarmes etc. Pour cela, le remplissage des équipements sera effectué avec des échantillons factices (boîtes remplies de papier absorbant ou échantillons en attente de destruction).

Enfin l'étape finale est la QP qui permet de vérifier que l'équipement fonctionne de manière correcte dans sa globalité.

### **2.2.3. Caractérisation**

A la suite de cette phase de qualification, il est néanmoins nécessaire de réaliser une caractérisation. Il s'agit d'une opération dont le but est de connaître et/ou de s'assurer périodiquement des performances réelles de

l'enceinte. Elle permet de déterminer les caractéristiques qui font l'objet de spécifications.

Pour une enceinte climatique, le programme doit comporter un minimum de deux points de consigne situés aux valeurs extrêmes du domaine d'utilisation et de un point de consigne intermédiaire. Il doit aussi être complété par trois points d'humidité relative, associés à trois niveaux de température, répartis aux valeurs extrêmes et intermédiaires du domaine d'utilisation, soit neuf points de consigne.

Sauf stipulation particulière, le programme minimal de caractérisation porte sur les paramètres suivants :

- homogénéité
- stabilité
- écart de consigne
- erreur d'indication (le cas échéant)

Selon le besoin, d'autres paramètres peuvent être caractérisés :

- temps de récupération de la température et de l'humidité relative
- dépassement transitoire de la température et de l'humidité relative
- vitesse de la circulation de l'air
- effet du rayonnement des parois

Sauf stipulation particulière, les opérations de caractérisation sont menées dans les conditions d'ambiance recommandées par la norme NF EN 60068-1, à savoir :

- température de + 15°C à + 35°C
- humidité relative de 25% à 75%
- pression atmosphérique de 860 hPa à 1060 hPa

L'espace de travail est délimité par la position des capteurs de mesure, définie en fonction :

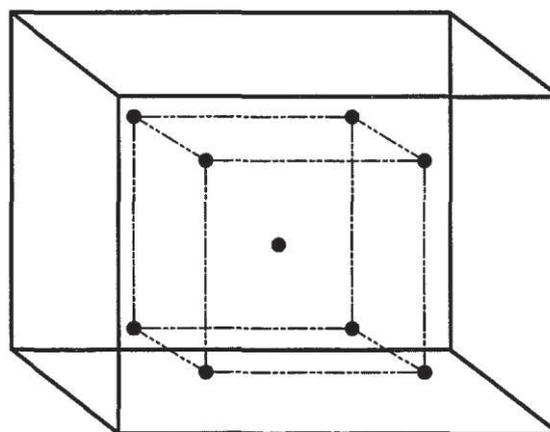
- des dimensions intérieures de l'enceinte
- de la présence d'éléments amovibles dans l'enceinte
- de la présence ou non de spécimen

Le spécimen est un produit destiné à être essayé conformément aux méthodes de la norme NF EN 60068-1. Il est dit « dissipant » quand il dégage de la chaleur et absorbant lorsqu'il en absorbe.

En l'absence de spécimen, les capteurs de température et d'humidité sont placés à une distance des parois égale au  $1/10^{\text{ème}}$  de chacune des dimensions du volume intérieur (largeur, hauteur, profondeur). Néanmoins, il faut veiller à ce qu'aucune perturbation entre les capteurs n'ait lieu.

Pour un volume inférieur ou égal à  $2\text{m}^3$ , la caractérisation est effectuée avec neuf capteurs :

- un capteur situé à chacun des angles de l'espace de travail
- un capteur situé au centre du volume ainsi délimité

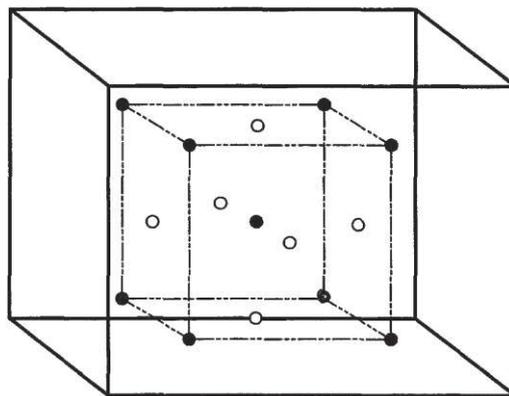


● Capteur de température

Figure n°20 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes inférieurs ou égaux à  $2\text{m}^3$

Pour des volumes supérieurs à 2m<sup>3</sup> et inférieurs à 20m<sup>3</sup> et si aucune dimension ne dépasse 3m, la caractérisation est effectuée avec quinze capteurs :

- neuf capteurs placés comme précédemment
- six capteurs répartis au centre des surfaces qui délimitent l'espace de travail



- Capteur de température placé aux coins et au centre du volume délimité
- Capteur de température placé au centre des surfaces délimitées

*Figure n°21 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes supérieurs à 2m<sup>3</sup> et inférieurs à 20m<sup>3</sup>*

Pour les autres volumes, le nombre et l'emplacement des capteurs de température et d'humidité doivent faire l'objet d'un accord entre les parties concernées.

Lorsqu'un spécimen non dissipant est présent, les emplacements définis précédemment sont maintenus et les capteurs doivent être à plus de 50mm du spécimen.

Si un spécimen dissipant se trouve dans l'enceinte climatique, les capteurs doivent être placés de sorte qu'ils ne soient pas perturbés par la dissipation du spécimen.

## 2.2.4. Utilisation

La température et l'hygrométrie sont contrôlées de manière constante par des capteurs qui réalisent des analyses de tendances en fonction du temps, même si aucun référentiel n'impose une fréquence ou une quantité de relevé par unité de temps. Dans la plupart des cas dans l'industrie pharmaceutique, le relevé a lieu en continu.

La température de l'air dans l'enceinte climatique correspond à la moyenne arithmétique des mesurages de la température de l'air dans l'espace de travail. L'humidité relative de l'air humide par rapport à l'eau  $U_w$  à la pression  $p$  et à la température  $T$  est le rapport, exprimé en pourcentage.

$$U_w = (e'/e'_w)_{p,T} * 100$$

$e'$  : pression partielle de vapeur d'eau

$e'_w$  : vapeur saturante que l'air aurait s'il était saturé par rapport à l'eau, à la même pression  $p$  et à la même température  $T$

Les principaux types de capteurs thermostatiques utilisés pour la caractérisation des enceintes sont :

- à résistance de platine
- à couples thermoélectriques

Ils doivent être de faible dimension et montés dans des gaines de diamètre extérieur autour de l'élément sensible inférieur à 5mm. Le capteur de température sous gaine métallique doit posséder une étanchéité parfaite afin que l'élément sensible ne soit jamais en contact avec de la vapeur d'eau condensable.

Après l'étude de qualification, pour le monitoring de routine, le capteur doit être placé au point le plus défavorable identifié lors de la validation.

Enfin, la dimension du capteur conditionne son temps de réponse. Il est de  $60 \text{ s} \pm 15 \text{ s}$  en air calme pour un diamètre de 3mm.

Les principaux capteurs d'humidité de l'air utilisés pour la caractérisation des enceintes sont :

- les hygromètres à condensation
- les psychromètres
- les hygromètres à variation d'impédance

Dans la mesure du possible, les enceintes doivent être munies d'un dispositif de sécurité pour la protection des échantillons. Par exemple, cela peut prendre la forme d'un dispositif permettant de faire disjoncter l'équipement si la température à l'intérieur de l'enceinte dépasse la température limite. Ce thermostat de protection des échantillons évite que ceux-ci ne soient exposés à une température supérieure à la valeur limite admissible.

Valeur du point de consigne	Réglage de la température de sécurité haute	Réglage de la température de sécurité basse
$T^{\circ} < 15^{\circ}\text{C}$	$20^{\circ}\text{C}$	$5^{\circ}\text{C}$ en dessous du point de consigne
$15^{\circ}\text{C} < T^{\circ} > 40^{\circ}\text{C}$	+ $10^{\circ}\text{C}$ au-dessus du point de consigne	- $20^{\circ}\text{C}$ en dessous du point de consigne
$T^{\circ} > 40^{\circ}\text{C}$	+ $5^{\circ}\text{C}$ au-dessus du point de consigne	- $20^{\circ}\text{C}$ en dessous du point de consigne

*Tableau n°18 : Exemples de valeurs de la température de sécurité en fonction du point de consigne*

Ces systèmes peuvent être reliés à des alarmes qui permettent de prévenir le personnel qualifié pour intervenir. Lorsqu'un dépassement de seuils (température et/ou humidité relative) de courte durée jugé critique se produit (90% d'humidité relative pendant 4h ou plus par exemple) ou qu'un dépassement de seuil a lieu sur une durée supérieure à 24h, une notification doit être émise. Celle-ci contient :

- une description de la déviation et de ses causes
- une liste des échantillons contenus dans l'enceinte climatique concernée
- la durée de l'anomalie et les valeurs minimales/maximales en température et/ou en humidité relative

Dans ce cas, l'impact de la déviation sur l'étude de stabilité sera évalué dans le cadre de l'enquête effectuée par le laboratoire si un résultat atypique ou hors norme est obtenu.

Concernant la surveillance des enceintes climatiques ainsi que la traçabilité, il est nécessaire de noter dans un référentiel, toutes les interventions qui ont eu lieu sur les équipements. Il est aussi important de tracer les ouvertures de portes, en indiquant par exemple sur un cahier dédié : la date, l'heure, la durée ainsi que le visa de la personne qui a effectué l'action. Toute action de maintenance ou d'intervention doit également être référencée.

Tous les capteurs doivent être reliés au système de surveillance afin de contrôler en permanence son bon fonctionnement. Pour les enceintes climatiques, la réserve d'eau nécessaire à l'humidification du volume doit être remplie en eau déminéralisée régulièrement afin de ne jamais être vide.

Les échantillons à l'intérieur des enceintes climatiques doivent être placés sur les grilles, sans toucher les parois de l'enceinte, de manière à permettre la circulation d'un flux d'air suffisant.

**Troisième partie : Evaluation  
des données des études de  
stabilités commerciales**

Comme nous avons pu le voir précédemment, les études de stabilité commerciales représentent une activité très importante pour un site de production pharmaceutique. Elles génèrent un très grand nombre de données, qui doivent être interprétées, aussi bien à des fins réglementaires que d'un point de vue qualité au sens large : robustesse du procédé de production, gestion des déviations et investigations...

## 3.1. Règlementation

### 3.1.1. Revue Annuelle Qualité Produit (RAQP)

Les études de stabilités commerciales sont présentes dans tous les documents réglementaires et notamment dans les BPF au chapitre 1.4 qui traite de la revue qualité des produits.

« Des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment : une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance. »

*Figure n°22 : Extrait du chapitre 1.4 des BPF Européennes N°2011/8 bis*

C'est pourquoi, une partie de la RAQP traite des études de stabilité qui sont réalisées dans les conditions ICH. Néanmoins, ce n'est pas le seul sujet qui est abordé dans ce document. En effet il retrace toutes les informations de l'année écoulée pour une spécialité et ainsi il permet de faire le point sur les différents aspects du produit : procédés de production, analyses à libération des lots, analyses en stabilité...

Le point de départ de ce document est la conclusion réalisée dans celui de l'année précédente. Puis les lots produits tout au long des douze derniers mois sont répertoriés avec pour chacun, les codes internes spécifiques à chaque opération de production ainsi que les Contrôles en Cours de Production (CCP) réalisés. Les éventuelles déviations vis-à-vis du procédé de

production sont également spécifiées ainsi que les actions qui en découlent. Ensuite, les différentes analyses réalisées avant la libération du lot sont détaillées (tests physico-chimiques et microbiologiques).

Les réclamations émises par les clients sont également présentées dans la RAQP. Elles sont classées en différentes catégories et le traitement de chacune est précisé.

Du point de vue des équipements, tout ce qui a été validé durant les douze derniers mois et qui a eu un impact sur le produit est spécifié dans le chapitre.

Enfin la dernière partie concerne spécifiquement les études de stabilité réalisées dans les conditions ICH. Pour chaque condition, toutes les analyses réalisées sont détaillées de manière graphique, et ce, pour tous les lots mis en stabilité dans les années précédentes. Cela permet donc d'avoir un meilleur aperçu des tendances dans le temps. De plus, chaque résultat non-conforme est détaillé de manière plus précise (analyse de la cause, actions réalisées à la suite...).

Les RAQP sont donc une formidable source de renseignements car ils permettent de mettre en relief les études de stabilité avec les différents changements qui ont été mis en place et ce, sur plusieurs années. Cela permet donc d'obtenir des analyses de tendances extrêmement fiables, qui sont donc exploitables à tout moment : lors d'une investigation par exemple.

Les études de stabilité tiennent donc une place cruciale dans ce type de document. En effet, elles permettent d'avoir un recul beaucoup plus important sur la qualité du produit, pas seulement pour le lot étudié, mais sur toute la production de l'année écoulée car un lot mis en stabilité est représentatif de toute la production des douze derniers mois.

### **3.2. Gestion des non-conformités**

Comme le chapitre 6.32 des BPF Européennes (ci-dessus) le précise, les deux notions essentielles en lien avec un résultat hors-norme ou une tendance anormale sont :

- l'investigation
- la communication aux autorités de santé.

Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.

Figure n°23 : Chapitre 6.32 des BPF Européennes N°2011/8 bis

Etant donné la criticité du processus de gestion des non-conformités, il est important que celui-ci soit fiable afin que l'escalade de l'information jusqu'au PR soit rapide et complète. L'importance d'avoir un recueil correct de l'information pour que celle-ci puisse être escaladée correctement est donc primordiale. Le PR doit ensuite prendre la décision, au regard des informations à sa disposition, d'informer les autorités de santé.

### **3.2.1. Déclaration aux autorités de santé**

Le deuxième axe spécifié dans le chapitre 6.32 des BPF Européennes concerne la notification aux autorités de santé. Comme nous allons le voir par plusieurs exemples, ce type de processus est présent dans d'autres régions du monde, sous des formes plus ou moins différentes.

#### **3.2.2.1. Règlementation européenne : l'exemple de GSK Evreux**

Comme cela est spécifié dans l'extrait du chapitre 6.32 des BPF Européennes, la communication aux autorités doit se faire lorsque le résultat est avéré. Cela implique donc que lorsqu'un résultat obtenu n'entre pas dans les spécifications, un processus d'enquête appelé « enquête laboratoire » doit être déclenché. Celui-ci doit permettre d'identifier si le problème rencontré vient du « produit » ou d'une erreur laboratoire.

Une erreur laboratoire peut avoir les causes suivantes :

- erreur analytique
- erreur de manipulation
- erreur de réactif
- utilisation d'un réactif périmé
- conditions environnementales non respectées lors de l'analyse

Si la cause est identifiée, le résultat est invalidé et l'analyse est reprise à l'identique.

Si aucune erreur laboratoire n'est identifiée, le processus d'enquête étendue est réalisé. Celle-ci fait intervenir différents acteurs du site comme les services de production, de Contrôle Qualité, d'Assurance Qualité, technique et projets etc. Le but de cette enquête est de déterminer l'origine du problème. Dans ce cas plusieurs solutions sont possibles :

- la cause d'origine est trouvée et nécessite une communication auprès des autorités de santé

- la cause n'a pas été trouvée et une communication auprès des autorités de santé doit être réalisée. Dans ce cas, il faut envisager une investigation complémentaire afin de trouver la cause racine du problème, il s'agit de la résolution de problème en six étapes.

#### 3.2.2.2. Résolution de problème en six étapes

Comme vu précédemment, les investigations ont une place primordiale dans l'industrie pharmaceutique. Ces processus sont utilisés de manière très fréquente, notamment pour la Recherche de(s) Cause(s) Racine(s) (RCR) car, pour s'assurer qu'un problème ne survienne de nouveau, sa cause originelle doit être éradiquée.

Il existe pour cela des outils et des méthodes permettant de formaliser ces investigations. L'une des méthodes les plus fréquemment utilisées est dite

« Méthode de résolution de problème en six étapes ». Ces six étapes sont les suivantes :

- 1) description du problème
- 2) comparaison avec le processus théorique
- 3) analyse des écarts observés
- 4) identification des causes primaires
- 5) identification des causes racines
- 6) identification et suivi des actions

La première étape consiste à faire un énoncé clair et concis du problème. Pour cela, il est possible d'utiliser la méthode du « Qui, Quoi, Où, Quand, Comment » (QQOQC). Il suffit alors de répondre en quelques phrases à chaque question :

QUI : qui est concerné, quelle équipe, quelle ligne, quel service, quel client/fournisseur ?

QUOI : quel problème, quel produit, quel lot, quel composant, quel défaut ?

OU : Quelle étape, quel secteur, quelle ligne, quel procédé ?

QUAND : quel moment, quelle date, quelle heure, depuis quand, quelle fréquence ?

COMMENT : comment le problème a été détecté, par quel moyen, quel matériel, comment cela se manifeste ?

Cette première étape permet donc d'avoir un point de vue global sur le contexte du problème rencontré.

La seconde étape consiste à rechercher les écarts qui ont eu lieu entre le processus observé et celui théorique.

La troisième étape consiste à analyser les écarts observés lors de la seconde étape.

Lors de la quatrième étape, il s'agit de chercher la ou les causes probables en utilisant les données récoltées et analysées grâce à un outil appelé « Diagramme d'Ishikawa » ou « Diagramme en arête de poisson ». Au moyen des « 5 M » (Milieu, Matériel, Méthode, Matière et Main d'œuvre), ce diagramme permet de classifier les différentes causes, afin de déterminer si elles doivent être retenues ou non.

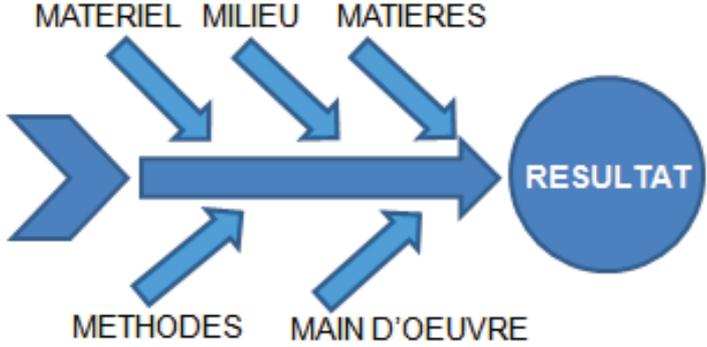


Figure n°24 : Exemple d'un diagramme d'Ishikawa

La cinquième étape consiste à déterminer quelle est la cause racine du problème en partant des causes retenues précédemment. Pour cette étape, il existe également un outil appelé « 5 Pourquoi ». Le principe repose sur le fait qu'en se posant cinq fois la question « pourquoi » à la suite, la cause racine d'un problème peut être identifiée.

Cause potentielle	1 <sup>er</sup> pourquoi	2 <sup>nd</sup> pourquoi	3 <sup>ème</sup> pourquoi	4 <sup>ème</sup> pourquoi	5 <sup>ème</sup> pourquoi	Cause racine	Importance cause racine

Figure n°25 : Exemple d'un tableau « 5 Pourquoi »

Bien entendu, il est possible qu'un « pourquoi » entraîne plusieurs et pas seulement un seul.

Enfin la sixième et dernière étape concerne le plan d'action qui doit être mis en place une fois que la ou les cause(s) racine(s) ont été identifiée(s). Ce plan d'action comporte deux volets. Le premier définit les actions correctives : celles qui concernent directement le problème rencontré. Le second volet définit quant à lui, les actions préventives : celles qui doivent être prises en amont du problème ou bien, sur d'autres spécialités par exemple, afin d'éviter que le problème se reproduise ailleurs. En anglais, ce processus s'appelle le processus CAPA (Corrective Action Preventive Action). Lorsque les CAPA sont mis en place, un suivi d'efficacité est réalisé pour vérifier que la cause est bien éradiquée.

*Cf Annexe n°5 : Exemple de fiche de résolution de problème en six étapes*

Bien que ce processus soit long à réaliser, il est très formateur d'y participer et d'y apprendre de nombreuses choses, notamment sur les procédés de production.

Dans mon cas, j'ai d'abord participé à une enquête à propos d'un résultat non-conforme lors d'une étude de stabilité d'une poudre à inhaler Diskus. Cette enquête n'ayant pas permis d'aboutir à la cause racine, il a été décidé de réaliser une résolution de problèmes en six étapes. En parallèle de ce processus, les autorités de santé concernées ont été informées.

Les études de stabilité ont donc un rôle primordial lors des investigations suite à une non-conformité ou à un résultat atypique pour deux raisons :

- elles peuvent être la source d'une investigation. Par exemple une tendance atypique lors d'une étude de stabilité peut entraîner une investigation
- elles peuvent également être utilisées lors d'une investigation pour obtenir des informations car les études de stabilité sont sources de nombreux renseignements

### 3.2.2.3. Règlements américains

Concernant les spécialités à destination du marché américain, tout résultat hors norme doit être déclaré aux autorités de santé dans un délai de trois jours ouvrés via un formulaire appelé « Field Alert »(14).

FDA regulations require that an investigation be conducted whenever an OOS test result is obtained (§ 211.192). The purpose of the investigation is to determine the cause of the OOS result. The source of the OOS result should be identified either as an aberration of the measurement process or an aberration of the manufacturing process. Even if a batch is rejected based on an OOS result, the investigation is necessary to determine if the result is associated with other batches of the same drug product or other products. Batch rejection does not negate the need to perform the investigation. The regulations require that a written record of the investigation be made, including the conclusions and follow-up (§ 211.192).

For those products that are the subject of approved full and abbreviated new drug applications, regulations require submitting within 3 working days a field alert report (FAR) of information concerning any failure of a distributed batch to meet any of the specifications established in an application (21 CFR 314.81(b)(1)(ii)). OOS test results on these products are considered to be one kind of "information concerning any failure" described in this regulation. Unless the OOS result on the distributed batch is found to be invalid within 3 days, an initial FAR should be submitted. A follow-up FAR should be submitted when the OOS investigation is completed.

Figure n°26 : Extraits de la « Guidance for Industry Investigation Out-Of-Specification (OOS) Test Results for pharmaceutical production » de la FDA(15)

Cf Annexe n°6 : Formulaire de Field Alert

Il n'existe donc pas de différence entre une erreur « produit » et tout autre type d'erreur et toute erreur doit être investiguée. C'est pourquoi la FDA doit recevoir une Initial Field Alert dès la survenue du résultat non-conforme et une Final Field Alert lorsque la cause la plus probable a été trouvée suite à l'enquête qui a été menée.

D'un point de vue personnel et après avoir participé à différentes enquêtes (concernant les Etats-Unis ainsi que le « reste du monde »), je trouve que le système américain présente un avantage.

L'avantage de ce système est d'être beaucoup plus standardisé. En effet, l'Initial Field Alert devant être envoyée dans les trois jours ouvrés à la FDA, cela ne laisse pas le temps au doute et le processus doit être immédiatement engagé. Néanmoins, si la non-conformité est identifiée comme une erreur laboratoire dans les trois jours et n'affectant pas la performance produit, la Field Alert n'est pas déposée.

Ce système présente donc beaucoup plus de transparence vis-à-vis des autorités de santé.

## Conclusion

Les études de stabilité, de part leur importance, tant pour le patient que du point de vue réglementaire, sont un enjeu majeur dans l'industrie pharmaceutique. C'est d'ailleurs pourquoi leur réglementation a évolué de manière considérable depuis les années 1960. Ceci a entraîné de nombreux problèmes pour les spécialités ayant été développées avant cette forte évolution, notamment en ce qui concerne les conditions de stockages dans certaines régions du monde.

Les études de stabilité suivent la vie de la spécialité et cela commence tout d'abord par les études réalisées avant la commercialisation puisque celles-ci déterminent entre autres les conditions de stockage et l'étiquetage du PF.

Puis interviennent ensuite les études de stabilité commerciales qui permettent de vérifier que la spécialité est bien conforme aux spécifications au fur et à mesure du temps et jusqu'à péremption dans les conditions de stockage définies.

Ces études sont également primordiales lorsqu'un changement est envisagé, tout d'abord en analysant des lots d'essais puis des lots de validation.

Enfin, il convient de rappeler que les lots étudiés en stabilité sont le seul lien avec les produits une fois qu'ils ont quitté le site de production. C'est pourquoi leur analyse (et la gestion des résultats obtenus) permet d'obtenir de nombreux renseignements sur leur comportement dans le temps. Ils traduisent donc de manière fidèle la qualité avec laquelle les spécialités ont été produites.

Ce sont tous ces domaines que touchent les études de stabilité, et qui font donc d'elles un élément indispensable pour développer, produire et commercialiser des médicaments de qualité.

# **Bibliographie**

1. Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products (ICH Q1A (R2)) (Aug 2003)
2. Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products (ICH Q1B) (Jan 1998)
3. Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms (ICH Q1C) (Jan 1998)
4. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (ICH Q1D) (Aug 2002)
5. Evaluation of Stability Data (ICH Q1E) (Aug 2003)
6. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 953, 2009
7. Ellie C, Breton D, Brezillon C, Buret D, Camarade M, Castel F, et al. Études de dégradation forcée au cours du développement pharmaceutique. STP Pharma Prat. 17(2):89- 99.
8. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (ICH Q6A) (May 2000)
9. Bauer M. Cristallisation et polymorphisme. AF3642 (Juil. 2004)
10. BPF Européennes N°2011/8 bis
11. Règlement (UE) no 712/2012 de la Commission du 3 août 2012 modifiant le règlement (CE) no 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires
12. Norme NF X 15-140 Mesure de l'humidité de l'air. Enceintes climatiques et thermostatiques. Caractérisation et vérification (Oct. 2002).
13. Louvel D, Barbier C, Baute B, Blanchin M-D, Bonenfant M-C, Durand D, et al. Confirmation métrologique d'enceintes climatiques et thermostatiques. STP Pharma Prat Vol 21, N°3 (Mai-juin 2011)
14. Field Alert Report ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

15. Guidance for Industry Investigation Out-Of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 2006 Pharmaceutical CGMPs

# **Annexes**

## Annexe n°1 : Classification de l'OMS pour les conditions des études de stabilité dans le monde

Additional testing conditions, i.e. accelerated and – if applicable – intermediate conditions have to be used as described in these guidelines.

Selection of the conditions for stability testing is based on a risk analysis. Testing at a more severe long-term condition can be an alternative to storage testing at 25 °C/60% RH or 30 °C/65% RH.

The evaluation of the climatic conditions by each WHO Member State resulted in the recommended storage condition for long-term stability studies shown in Table 2 (in some of the countries listed, more extreme conditions are also accepted). The list is grouped by WHO regional offices.

Table 2  
Stability conditions for WHO Member States by Region

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
<i>Regional Office for Africa (AFRO)</i>	
Algeria	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Angola	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Benin	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Botswana	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Burkina Faso	30 °C/60% RH <sup>1</sup>
Burundi	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Cameroon	30 °C/75% RH <sup>1</sup>
Cape Verde	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Central African Republic	30 °C/75% RH <sup>1</sup>
Chad	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Comoros	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Congo	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Côte d'Ivoire	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Democratic Republic of the Congo	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Equatorial Guinea	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Eritrea	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Ethiopia	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Gabon	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Gambia	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Ghana	30 °C/75% RH <sup>1</sup>
Guinea	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Guinea-Bissau	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Kenya	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Lesotho	30 °C/75% RH <sup>1</sup>
Liberia	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Madagascar	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Malawi	25 °C/60% RH <sup>1</sup>
Mali	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
Mauritania	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Mauritius	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Mozambique	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Namibia	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Niger	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Nigeria	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Rwanda	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Sao Tome and Principe	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Senegal	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Seychelles	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Sierra Leone	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
South Africa	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Swaziland	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>
Togo	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Uganda	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
United Republic of Tanzania	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Zambia	<b>25 °C/60% or 30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Zimbabwe	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
<i>Regional Office for the Americas (AMRO)</i>	
Antigua and Barbuda	[30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Argentina	25 °C/60% RH <sup>2</sup>
Bahamas	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Barbados	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Belize	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Bolivia	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Brazil	<b>30 °C/75% RH<sup>1</sup></b>
Canada	<b>30 °C/65% RH<sup>1</sup></b>
Chile	30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Colombia	[30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Costa Rica	30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Cuba	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Dominica	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Dominican Republic	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Ecuador	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
El Salvador	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Grenada	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Guatemala	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Guyana	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Haiti	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Honduras	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Jamaica	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Mexico	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>

<b>Member State</b>	<b>Stability conditions</b> Confirmed long-term testing condition
Nicaragua	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Panama	[30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Paraguay	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Peru	<b>30 °C/75% RH</b>
Saint Kitts and Nevis	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Saint Lucia	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Saint Vincent and the Grenadines	[30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Suriname	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
Trinidad and Tobago	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
United States of America	<b>25 °C/60% or 30 °C/65% RH</b>
Uruguay	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>
Venezuela (Bolivarian Republic of)	[30 °C/70% RH or 30 °C/75% RH] <sup>3</sup>
<i>Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)</i>	
Afghanistan	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Bahrain	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Djibouti	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Egypt	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Iran (Islamic Republic of)	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Iraq	<b>30 °C/35% RH</b> <sup>1</sup>
Jordan	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Kuwait	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Lebanon	<b>25 °C/60% RH</b> <sup>1</sup>
Libyan Arab Jamahiriya	<b>25 °C/60% RH</b> <sup>1</sup>
Morocco	<b>25 °C/60% RH</b> <sup>1</sup>
Oman	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Pakistan	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Qatar	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Saudi Arabia	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Somalia	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Sudan	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Syrian Arab Republic	<b>25 °C/60% RH</b> <sup>1</sup>
Tunisia	<b>25 °C/60% RH</b> <sup>1</sup>
United Arab Emirates	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
Yemen	<b>30 °C/65% RH</b> <sup>1</sup>
<i>Regional Office for Europe (EURO)</i>	
Albania	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>
Andorra	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>
Armenia	[25 °C/60% RH] <sup>3</sup>
Austria	<b>25 °C/60% or 30 °C/65% RH</b>
Azerbaijan	30 °C/65% RH <sup>2</sup>

<b>Member State</b>	<b>Stability conditions</b> Confirmed long-term testing condition
Belarus	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Belgium	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Bosnia and Herzegovina	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Bulgaria	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Croatia	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Cyprus	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Czech Republic	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Denmark	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Estonia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Finland	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
France	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Georgia	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Germany	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Greece	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Hungary	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Iceland	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Ireland	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Israel	30 °C/70% or 30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Italy	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Kazakhstan	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Kyrgyzstan	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Latvia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Lithuania	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Luxembourg	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Malta	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Monaco	25 °C/60% or 30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Montenegro	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Netherlands	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Norway	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Poland	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Portugal	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Republic of Moldova	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Romania	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Russian Federation	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
San Marino	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Serbia	[25 °C/60% RH] <sup>1</sup>
Slovakia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Slovenia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Spain	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Sweden	25 °C/60% or 30 °C/65% RH
Switzerland	25 °C/60% or 30 °C/65% RH

<b>Member State</b>	<b>Stability conditions</b> Confirmed long-term testing condition
Tajikistan	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
The former Yugoslav Republic of Macedonia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Turkey	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
Turkmenistan	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
Ukraine	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
United Kingdom	<b>25 °C/60% or 30 °C/65% RH</b>
Uzbekistan	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
<i>Regional Office for South-East Asia (SEARO)</i>	
Bangladesh	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Bhutan	30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Democratic People's Republic of Korea	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
India	<b>30 °C/70% RH</b>
Indonesia	<b>30 °C/75% RH</b>
Maldives	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Myanmar	<b>30 °C/75% RH</b>
Nepal	30 °C/75% RH <sup>2</sup>
Sri Lanka	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Thailand	<b>30 °C/75% RH</b>
Timor-Leste	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
<i>Regional Office for the Western Pacific (WPRO)</i>	
Australia	25 °C/60% or 30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Brunei Darussalam	<b>30 °C/75% RH</b>
Cambodia	<b>30 °C/75% RH</b>
China	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Cook Islands	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Fiji	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Japan	<b>25 °C/60% or 30 °C/65% RH</b>
Kiribati	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Lao People's Democratic Republic	<b>30 °C/75% RH</b>
Malaysia	<b>30 °C/75% RH</b>
Marshall Islands	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Micronesia (Federated States of)	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Mongolia	[25 °C/60% RH] <sup>2</sup>
Nauru	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
New Zealand	25 °C/60% or 30 °C/65% RH <sup>2</sup>
Niue	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Palau	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Papua New Guinea	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Philippines	<b>30 °C/75% RH</b>
Republic of Korea	25 °C/60% or 30 °C/65% RH <sup>2</sup>

Member State	Stability conditions Confirmed long-term testing condition
Samoa	[30 °C/65% RH] <sup>1</sup>
Singapore	<b>30 °C/75% RH<sup>1</sup></b>
Solomon Islands	[30 °C/65% RH] <sup>2</sup>
Tonga	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Tuvalu	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Vanuatu	[30 °C/65% RH] <sup>3</sup>
Viet Nam	<b>30 °C/75% RH<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup> Information obtained through respective regional harmonization groups (e.g. ASEAN, ICH and GCC) and from official communications from national medicines regulatory authorities to WHO (entries in bold type).

<sup>2</sup> Information collated during the 13th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), 16–18 September 2008, held in Bern, Switzerland, from representatives of national medicines regulatory authorities (entries in normal type).

<sup>3</sup> Information provided by the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) [entries in italic type] based on the following references:

Ahrens CD. 2001. *Essentials of meteorology* 3rd ed. Belmont, CA, Thomson Books/Cole, p. 433.

Kottek M, et al. 2006. World Map of Köppen-Geiger Climate Classification updated. *Meteorologische Zeitschrift*, 15:259–263.

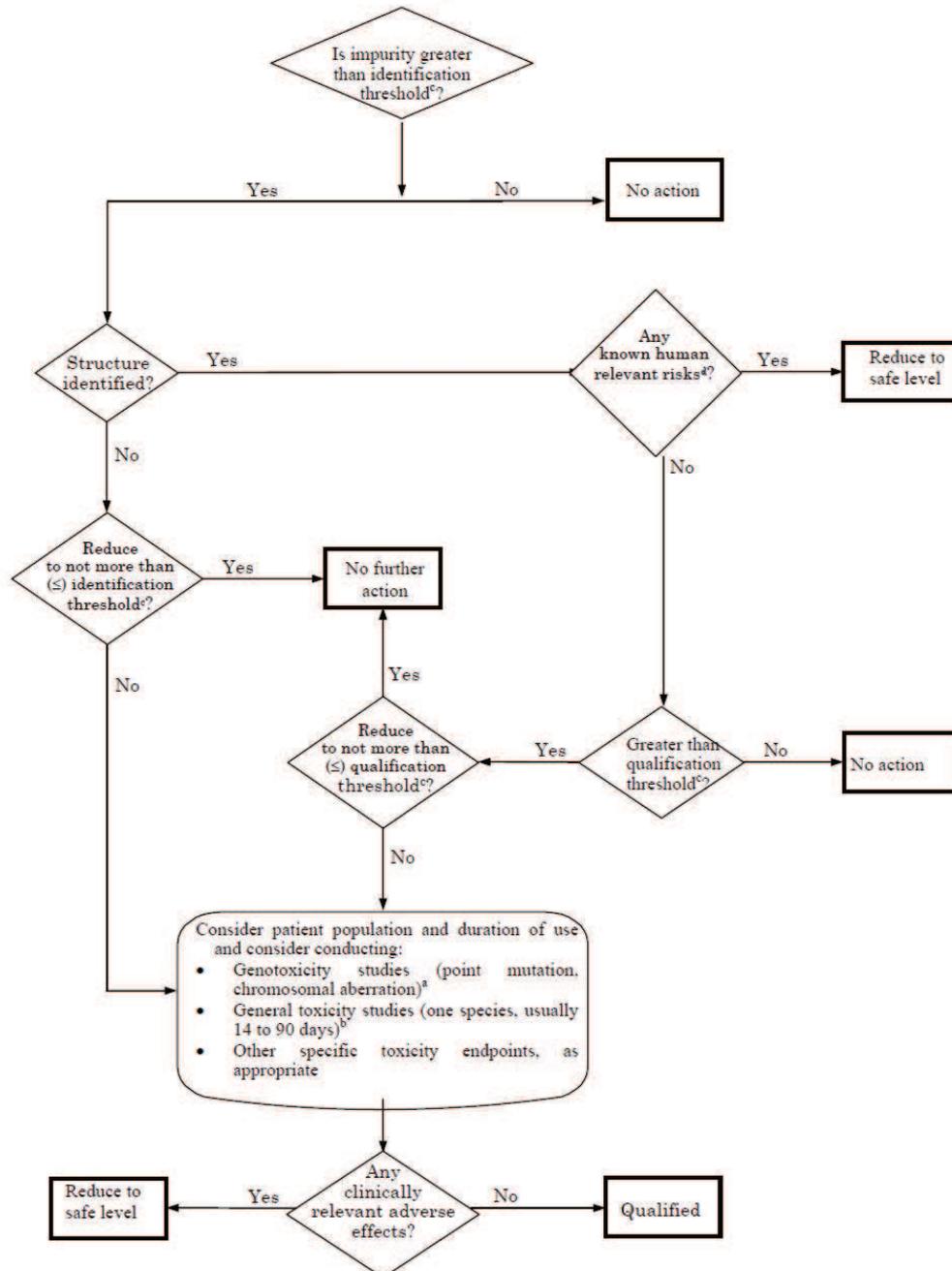
Zahn M, et al. 2006. A risk-based approach to establish stability testing conditions for tropical countries. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95:946–965. Erratum *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96:2177.

Zahn M. 2008. Global stability practices. In: Huynh-Ba, Kim ed. *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*, New York, Springer.

Annexe n°2 : Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification des impuretés pour les PA (ICH Q3A R2) (October 2006)

ATTACHMENT 3

Decision Tree for Identification and Qualification



### Notes on Attachment 3

- a) If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential), should be conducted.  
A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen.
- b) If general toxicity studies are desirable, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximise the potential to detect the toxicity of an impurity. On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.
- c) Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic.
- d) For example, do known safety data for this impurity or its structural class preclude human exposure at the concentration present?



January 1998  
CPMP/ICH/280/95

**ICH Topic Q1C**  
**Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms**

**Step 5**

**NOTE FOR GUIDANCE ON**  
**STABILITY TESTING: REQUIREMENTS FOR NEW DOSAGE FORMS**  
(CPMP/ICH/280/95)

TRANSMISSION TO CPMP	December 1995
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	December 1995
COMMENTS REQUESTED BEFORE	June 1996
FINAL APPROVAL BY CPMP	December 1996
DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 1998

## **STABILITY TESTING: REQUIREMENTS FOR NEW DOSAGE FORMS**

### ICH Harmonised Tripartite Guideline

#### **GENERAL**

The ICH harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing of New Active Substances and Medicinal Products<sup>8</sup> was issued on October 27, 1993. This document is an annex to the ICH parent stability guideline and addresses the recommendations on the data which should be submitted regarding stability of new dosage forms by the owner of the original application, after the original submission for new active substances and medicinal products.

#### **NEW DOSAGE FORMS**

A new dosage form is defined as a medicinal product which is a different pharmaceutical product type, but containing the same active substance as included in an existing product approved by the pertinent regulatory authority.

Such pharmaceutical product types include products of a different route of administration (e.g., oral to parenteral), new specific functionality/delivery systems (e.g., immediate release tablet to modified release tablet) and different dosage forms of the same route of administration (e.g., capsule to tablet, solution to suspension).

Stability protocols for new dosage forms should follow the guidance in the parent stability guideline in principle. However, a reduced stability database at submission time (e.g., 6 months accelerated and 6 months long term data from ongoing studies) may be acceptable in certain justified cases.

# Annexe n°4 : Règlement UE n°712/2012 de la commission du 3 août 2012

## RÈGLEMENT (UE) N° 712/2012 DE LA COMMISSION du 3 août 2012

modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires <sup>(1)</sup>, et notamment son article 27 *ter*,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <sup>(2)</sup>, et notamment son article 23 *ter*, paragraphe 1,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments <sup>(3)</sup>, et notamment son article 16, paragraphe 4 et son article 41, paragraphe 6,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2009/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 modifiant la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments <sup>(4)</sup>, prévoit que la Commission prend des dispositions appropriées pour l'examen des modifications apportées aux termes des autorisations de mise sur le marché accordées conformément aux directives 2001/82/CE et 2001/83/CE qui ne sont pas encore régies par le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission <sup>(5)</sup>. Il convient donc d'étendre le champ d'application du règlement (CE) n° 1234/2008. Toute modification d'une autorisation de mise sur le marché accordée dans l'Union européenne conformément à l'acquis devrait être soumise aux procédures prévues au règlement (CE) n° 1234/2008.
- (2) Il convient de préciser et de mettre à jour la définition d'une «modification» pour tenir compte, notamment, des dispositions du règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à

usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante <sup>(6)</sup>, ainsi que des dispositions de la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <sup>(7)</sup>.

- (3) Il convient, dans un souci de cohérence et de réduction de la charge administrative, que les modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales soient traitées selon les principes qui s'appliquent aux modifications des autorisations de mise sur le marché accordées en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée. Il y a toutefois lieu d'adapter les possibilités de regroupement des modifications aux caractéristiques spécifiques des autorisations de mise sur le marché purement nationales.
- (4) Il devrait être possible de traiter les modifications des autorisations de mise sur le marché purement nationales conformément à la procédure de répartition des tâches sous certaines conditions. Lorsque le recours à la procédure de répartition des tâches conduit à l'harmonisation d'une section du résumé des caractéristiques du produit, il ne doit pas être possible pour le titulaire de porter ensuite atteinte à cette harmonisation en ne soumettant des demandes de modifications de la section ainsi harmonisée que dans certains des États membres concernés.
- (5) Le regroupement de plusieurs modifications dans une seule soumission est possible. Il y a lieu de préciser qu'en cas de regroupement de plusieurs modifications, la procédure de traitement et les règles de mise en œuvre de ces modifications doivent être celles qui s'appliquent à la modification du degré le plus élevé. Pour faciliter l'autorisation de regroupements complexes par les autorités compétentes, il y a lieu de permettre la prolongation du délai d'évaluation.
- (6) La procédure de répartition des tâches est destinée à éviter la répétition inutile du travail. En conséquence, il doit être possible pour les autorités compétentes de traiter dans la même procédure des modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales, des modifications d'autorisations de mise sur le marché accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure d'autorisation décentralisée et des modifications d'autorisations de mise sur le marché selon la procédure centralisée.

<sup>(1)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>(3)</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>(4)</sup> JO L 168 du 30.6.2009, p. 33.

<sup>(5)</sup> JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

<sup>(6)</sup> JO L 348 du 31.12.2010, p. 1.

<sup>(7)</sup> JO L 348 du 31.12.2010, p. 74.

- (7) La procédure de modification des vaccins antigrippaux humains devrait être simplifiée. Les autorités compétentes devraient encore pouvoir commencer l'évaluation en l'absence de données cliniques et de données concernant la stabilité du médicament et prendre une décision lorsque aucune information complémentaire n'est jugée nécessaire. Toutefois, si des données cliniques et des données de stabilité sont demandées, il convient que les autorités compétentes ne soient pas tenues de prendre une décision jusqu'à ce que l'évaluation de ces données ait été achevée.
- (8) En ce qui concerne les médicaments autorisés en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, le refus d'une modification par l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») devrait mettre fin à la procédure. En outre, une décision de la Commission ne devrait pas être requise pour les modifications qui ne concernent pas les termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché.
- (9) L'Agence européenne des médicaments dispose de l'expertise nécessaire pour évaluer la nécessité de mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité concernant les médicaments autorisés en vertu de la procédure centralisée. Il convient donc que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments accordées en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 informent l'Agence s'ils estiment que des mesures de sécurité urgentes sont nécessaires.
- (10) Une multiplication des procédures de modification conduisant à de fréquents changements des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure centralisée a été constatée. Il convient que les changements qui sont cruciaux pour la santé publique soient introduits dans la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans les plus brefs délais. Toutefois, il importe que les autres changements soient introduits dans la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à un calendrier qui garantisse des mises à jour périodiques, à intervalles raisonnables, de cette décision, et que les modifications ayant l'incidence la plus grande sur la santé publique soient facilement reconnaissables.
- (11) Il y a lieu d'adapter les principes gouvernant la mise en œuvre des modifications tout en confirmant la possibilité offerte au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre en œuvre certaines modifications avant que l'autorisation concernée n'ait été changée.
- (12) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain et du comité permanent des médicaments vétérinaires.

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

**Modifications au règlement (CE) n° 1234/2008**

Le règlement (CE) n° 1234/2008 est modifié comme suit.

1) L'article 1<sup>er</sup> est modifié comme suit:

a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Le présent règlement fixe les dispositions relatives à l'examen des modifications apportées aux termes de toutes les autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires accordées conformément au règlement (CE) n° 726/2004, à la directive 2001/83/CE, à la directive 2001/82/CE et à la directive 87/22/CEE du Conseil (\*).

(\*) JO L 15 du 17.1.1987, p. 38.»

b) le paragraphe 3 bis suivant est inséré:

«3 bis. Le chapitre II bis ne s'applique qu'aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché purement nationales.»

2) L'article 2 est modifié comme suit:

a) le point 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. "modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché" ou "modification", toute modification apportée:

a) aux informations visées aux articles 12, paragraphe 3, à 14 et à l'annexe I de la directive 2001/82/CE, aux articles 8, paragraphe 3, à 11 et à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, à l'article 6, paragraphe 2, et à l'article 31, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007;

b) aux termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'étiquetage ou à la notice en raison de modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit;

c) aux termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, y compris le résumé des caractéristiques du produit et toutes conditions, obligations ou restrictions ayant des effets sur l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'étiquetage ou à la notice.»

b) le point 8 est remplacé par le texte suivant:

«8. "mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité", une modification provisoire des termes de l'autorisation de mise sur le marché rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament;»

c) le point 9 suivant est ajouté:

«9. "autorisation de mise sur le marché purement nationale", toute autorisation de mise sur le marché accordée par un État membre conformément à l'acquis, hormis dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure d'autorisation décentralisée, et qui n'a pas fait l'objet d'une harmonisation complète à la suite d'une procédure de saisine.»

## 3) L'article 3 est modifié comme suit:

## a) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Une modification qui n'est pas une extension et dont la classification est indéterminée après l'application des dispositions prévues au présent règlement, compte tenu des lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, et, le cas échéant, des recommandations émises en vertu de l'article 5, est considérée par défaut comme une modification mineure de type IB.»

## b) au paragraphe 3, le point b) est remplacé par le texte suivant:

«b) lorsque l'autorité compétente de l'État membre de référence tel que visé à l'article 32 de la directive 2001/82/CE et à l'article 28 de la directive 2001/83/CE (ci-après l'État membre de référence), en concertation avec les autres États membres concernés, ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence ou encore, dans le cas d'une autorisation de mise sur le marché purement nationale, l'autorité compétente conclut, à la suite de l'évaluation de la conformité d'une notification soumise conformément à l'article 9, paragraphe 1, à l'article 13 *ter*, paragraphe 1, ou à l'article 15, paragraphe 1, et en tenant compte des recommandations émises en vertu de l'article 5, que la modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné.»

## 4) L'article 4 est remplacé par le texte suivant:

«Article 4

**Lignes directrices**

1. Après consultation des États membres et de l'Agence, la Commission établit des lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications, concernant le déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du présent règlement et concernant la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

2. Les lignes directrices visées au paragraphe 1 sont mises à jour régulièrement.»

## 5) L'article 5 est modifié comme suit:

## a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Avant de soumettre une modification dont la classification n'est pas prévue par le présent règlement, un titulaire peut demander une recommandation sur la classification de la modification:

a) à l'Agence, lorsque la modification se rapporte à une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004;

b) à l'autorité compétente de l'État membre concerné, lorsque la modification se rapporte à une autorisation de mise sur le marché purement nationale;

c) à l'autorité compétente de l'État membre de référence, dans les autres cas.

La recommandation visée au premier alinéa est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les quarante-cinq jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'Agence et au groupe de coordination visé à l'article 31 de la directive 2001/82/CE ou à l'article 27 de la directive 2001/83/CE.

Le délai de quarante-cinq jours visé au deuxième alinéa peut être prolongé de vingt-cinq jours lorsque l'autorité compétente juge nécessaire de consulter le groupe de coordination.»

## b) le paragraphe 1 bis suivant est inséré:

«1 bis. Avant d'examiner une modification dont la classification n'est pas prévue par le présent règlement, une autorité compétente d'un État membre peut demander une recommandation sur la classification de la modification au groupe de coordination.

La recommandation visée au premier alinéa est conforme aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1. Elle est émise dans les quarante-cinq jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'Agence et aux autorités compétentes de l'ensemble des États membres.»

## 6) L'article 7 est remplacé par le texte suivant:

«Article 7

**Groupes de modifications**

1. Lorsque plusieurs modifications sont notifiées ou demandées, une notification ou demande distincte est soumise pour chaque modification souhaitée, conformément aux dispositions du chapitre II, du chapitre III ou de l'article 19 selon le cas.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les dispositions suivantes s'appliquent:

a) lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées simultanément à la même autorité compétente, ces modifications peuvent faire l'objet d'une notification unique soumise conformément à l'article 8 ou à l'article 14;

b) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément, ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que les modifications concernées correspondent à l'un des cas énumérés à l'annexe III;

c) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément et que les modifications ne correspondent pas à l'un des cas énumérés à l'annexe III, ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que l'autorité compétente de l'État membre de référence, en concertation avec les autorités compétentes

des États membres concernés, ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence, y consente.

Les modifications visées aux points b) et c) sont soumises simultanément à l'ensemble des autorités compétentes au moyen:

- i) d'une notification unique, conformément à l'article 9 ou à l'article 15, dans le cas où au moins une des modifications est une modification mineure de type IB et où les autres modifications sont des modifications mineures;
- ii) d'une demande unique, conformément à l'article 10 ou à l'article 16, dans le cas où au moins une des modifications est une modification majeure de type II et où aucune des modifications n'est une extension;
- iii) d'une demande unique, conformément à l'article 19, dans le cas où au moins une des modifications est une extension.»

7) À l'article 9, le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une modification de type II et ne contenant pas d'extension. Dans ce cas, la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article 10 s'applique.

Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.»

8) L'article 10 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'autorité compétente de l'État membre de référence peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c).»;

- b) le paragraphe 6 suivant est ajouté:

«6. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type II fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.»

9) L'article 12 est modifié comme suit:

- a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Par dérogation à l'article 10, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 5 s'applique à l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain.»;

- b) les paragraphes 3, 4 et 5 sont remplacés par le texte suivant:

«3. L'autorité compétente de l'État membre de référence évalue la demande soumise. Elle peut demander des données supplémentaires au titulaire lorsqu'elle le juge nécessaire pour mener à bien son évaluation.

4. L'autorité compétente élabore une décision et un rapport d'évaluation dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la réception d'une demande conforme.

Le délai de quarante-cinq jours visé au premier alinéa est suspendu entre la date à laquelle les données supplémentaires visées au paragraphe 3 sont demandées et celle à laquelle ces données sont transmises.

5. Dans les douze jours à compter de la réception de la décision et du rapport d'évaluation de l'autorité compétente de l'État membre de référence, les autorités compétentes adoptent une décision en conséquence et en informent l'autorité compétente de l'État membre de référence et le titulaire.»;

- c) le paragraphe 6 est supprimé.

10) Le chapitre II *bis* suivant est inséré après l'article 13:

«CHAPITRE II *bis*

#### MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PUREMENT NATIONALES

Article 13 *bis*

##### Procédure de notification applicable aux modifications mineures de type IA

1. Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet à l'autorité compétente une notification contenant les documents énumérés à l'annexe IV. Cette notification est soumise dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification.

Toutefois, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification dans le cas d'une modification mineure nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné.

2. Les mesures prévues à l'article 13 *sexies* sont prises dans les trente jours qui suivent la date de réception de la notification.

Article 13 *ter*

##### Procédure de notification applicable aux modifications mineures de type IB

1. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une notification contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la notification remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente accuse réception d'une notification conforme.

2. Si, dans les trente jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une notification conforme, l'autorité compétente n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, la notification est réputée acceptée par l'autorité compétente.

Les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises si la notification est acceptée par l'autorité compétente.

3. Si l'autorité compétente estime que la notification ne peut pas être acceptée, elle en informe le titulaire, en précisant les raisons qui motivent son avis défavorable.

Dans les trente jours qui suivent la date de réception d'un avis défavorable, le titulaire peut soumettre à l'autorité compétente une notification modifiée tenant dûment compte des motifs exposés dans cet avis.

Si le titulaire ne modifie pas la notification conformément au deuxième alinéa, la notification est réputée rejetée.

4. Lorsqu'une notification modifiée a été soumise, l'autorité compétente l'évalue dans les trente jours qui suivent sa réception, et les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises.

5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une modification de type II et ne contenant pas d'extension. Dans ce cas, la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article 13 *quater* s'applique.

Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.

#### Article 13 *quater*

##### Procédure "d'autorisation préalable" applicable aux modifications majeures de type II

1. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la demande remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente accuse réception d'une demande conforme.

2. L'autorité compétente doit avoir conclu l'évaluation dans les soixante jours qui suivent la date de l'accusé de réception d'une demande conforme.

L'autorité compétente peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre jusqu'à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c).

La période visée au premier alinéa est fixée à quatre-vingt-dix jours pour les modifications énumérées à l'annexe V, partie 2.

3. L'autorité compétente peut, durant les périodes visées au paragraphe 2, demander au titulaire de lui fournir des informations complémentaires dans le délai qu'elle fixe. Dans ce cas, la procédure est suspendue jusqu'à ce que les informations supplémentaires aient été fournies, et l'autorité compétente peut prolonger la période prévue au paragraphe 2.

4. Les mesures prévues à l'article 13 *sexties* sont prises dans les trente jours qui suivent la date à laquelle l'évaluation est terminée.

5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type II fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.

#### Article 13 *quinquies*

##### Groupes de modifications d'autorisations de mise sur le marché purement nationales

1. Lorsque plusieurs modifications sont notifiées ou demandées, une notification ou demande distincte est soumise à l'autorité compétente pour chaque modification souhaitée, conformément à l'article 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater* ou à l'article 19 selon le cas.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les dispositions suivantes s'appliquent:

- a) lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont notifiées simultanément à la même autorité compétente, ces modifications peuvent faire l'objet d'une notification unique soumise conformément à l'article 13 *bis*;
- b) lorsque plusieurs modifications des termes d'une même autorisation de mise sur le marché sont soumises simultanément à la même autorité compétente, ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que les modifications concernées correspondent à l'un des cas énumérés à l'annexe III;
- c) lorsque la ou les mêmes modifications des termes d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire sont soumises simultanément à la même autorité compétente et qu'elles ne sont régies ni par le point a) ni par le point b), ces modifications peuvent faire l'objet d'une soumission unique, à condition que l'autorité compétente y consente.

Les soumissions visées aux points b) et c) sont effectuées au moyen:

- i) d'une notification unique, conformément à l'article 13 *ter*, dans le cas où au moins une des modifications est une modification mineure de type IB et où les autres modifications sont des modifications mineures;
- ii) d'une demande unique, conformément à l'article 13 *quater*, dans le cas où au moins une des modifications est une modification majeure de type II et où aucune des modifications n'est une extension;
- iii) d'une demande unique, conformément à l'article 19, dans le cas où au moins une des modifications est une extension.

#### Article 13 *sexties*

##### Mesures destinées à clore les procédures des articles 13 *bis* à 13 *quater*

Lorsqu'il est fait référence au présent article, l'autorité compétente prend les mesures suivantes:

- a) elle indique au titulaire si la modification est acceptée ou rejetée;
- b) si la modification est rejetée, elle informe le titulaire des motifs du rejet;
- c) s'il y a lieu, elle modifie, dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché conformément à la modification acceptée.

#### Article 13 septies

##### Vaccins antigrippaux humains

1. Par dérogation à l'article 13 *quater*, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 4 s'applique à l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain.

2. Le titulaire soumet à l'autorité compétente une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV.

Si la demande remplit la condition visée au premier alinéa, l'autorité compétente accuse réception d'une demande conforme.

3. L'autorité compétente évalue la demande soumise. Elle peut demander des données supplémentaires au titulaire lorsqu'elle le juge nécessaire pour mener à bien son évaluation.

4. L'autorité compétente adopte une décision dans les quarante-cinq jours à compter de la date de réception d'une demande conforme et elle prend les mesures prévues à l'article 13 *sexies*.

Le délai de quarante-cinq jours visé au premier alinéa est suspendu entre la date à laquelle les données supplémentaires visées au paragraphe 3 sont demandées et celle à laquelle ces données sont transmises.»

11) L'article 15 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 3, le troisième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Si le titulaire ne modifie pas la notification conformément au deuxième alinéa, la notification est réputée rejetée.»;

- b) le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une modification de type II et ne contenant pas d'extension. Dans ce cas, la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article 16 s'applique.

Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type IB fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 est applicable.»

12) L'article 16 est modifié comme suit:

- a) au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'Agence peut réduire la période visée au premier alinéa, selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c).»;

- b) le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«5. Le présent article ne s'applique pas lorsqu'une modification de type II fait partie d'un groupe de modifications contenant une extension. Dans ce cas, la procédure prévue à l'article 19 s'applique.»

13) L'article 17 est remplacé par le texte suivant:

#### «Article 17

##### Mesures destinées à clore les procédures des articles 14 à 16

1. Lorsqu'il est fait référence au présent article, l'Agence prend les mesures suivantes:

- a) elle informe le titulaire du résultat de l'évaluation;
  - b) si la modification est rejetée, elle informe le titulaire des motifs du rejet;
  - c) si le résultat de l'évaluation est favorable et si la modification a une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence transmet son avis à la Commission, accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des versions révisées des documents visés, selon le cas, à l'article 9, paragraphe 4, ou à l'article 34, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.
2. Dans le cas visé au paragraphe 1, point c), la Commission, tenant compte de l'avis de l'Agence, modifie, si nécessaire, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché dans le délai prévu à l'article 23, paragraphe 1 *bis*. Le registre communautaire des médicaments visé à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, est mis à jour en conséquence.»

14) L'article 18 est modifié comme suit:

- a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Par dérogation à l'article 16, la procédure prévue aux paragraphes 2 à 6 s'applique à l'examen des modifications concernant les changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain.»;

- b) les paragraphes 3, 4, 5 et 6 sont remplacés par le texte suivant:

«3. L'Agence évalue la demande soumise. Elle peut demander des données supplémentaires lorsqu'elle le juge nécessaire pour mener à bien son évaluation.

4. L'Agence adopte un avis dans les cinquante-cinq jours à compter de la date de réception d'une demande conforme. L'avis de l'Agence sur la demande est transmis au demandeur. Si son avis est favorable, l'Agence le transmet également à la Commission, accompagné d'une notification des motifs qui le fondent et des versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.

5. Le délai de cinquante-cinq jours visé au paragraphe 4 est suspendu entre la date à laquelle les données supplémentaires visées au paragraphe 3 sont demandées et celle à laquelle ces données sont transmises.

6. La Commission, tenant compte de l'avis favorable de l'Agence, modifie, si nécessaire, la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché. Le registre communautaire des médicaments visé à l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, est mis à jour en conséquence.»

c) le paragraphe 7 est supprimé.

15) L'article 20 est modifié comme suit:

a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Par dérogation à l'article 7, paragraphe 1, et aux articles 9, 10, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinquies*, 15 et 16, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut choisir de suivre la procédure de répartition des tâches prévue aux paragraphes 3 à 9 du présent article dans les cas suivants:

- a) pour les autorisations de mise sur le marché visées aux chapitres II et III, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 7, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire;
- b) pour les autorisations de mise sur le marché purement nationales visées au chapitre II *bis*, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire;
- c) pour les autorisations de mise sur le marché purement nationales visées au chapitre II *bis*, lorsqu'une modification mineure de type IB, une modification majeure de type II ou un groupe de modifications visé à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point b) ou point c), et ne contenant aucune extension, se rapporte à une autorisation de mise sur le marché détenue par le même titulaire dans plus d'un État membre.

Les modifications visées au point a), b) ou c), peuvent être soumises à la même procédure de répartition des tâches.

L'autorité de référence ou, dans le cas d'autorisations de mise sur le marché purement nationales, l'autorité compétente peut refuser de traiter une soumission suivant la procédure de répartition des tâches lorsque la ou les mêmes modifications apportées à plusieurs autorisations de mise sur le marché requièrent la soumission de données individuelles pour chaque médicament concerné ou une évaluation spécifique par produit.»

b) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Aux fins du présent article, on entend par "autorité de référence" l'une des autorités suivantes:

- a) l'Agence, lorsque l'une au moins des autorisations de mise sur le marché visées au paragraphe 1 est une autorisation centralisée;
- b) l'autorité compétente d'un État membre concerné choisie par le groupe de coordination, en tenant compte d'une recommandation du titulaire, dans les autres cas.»

c) au paragraphe 3, les premier et deuxième alinéas sont remplacés par le texte suivant:

«3. Le titulaire soumet à l'ensemble des autorités compétentes une demande contenant les documents énumérés à l'annexe IV, en indiquant l'autorité de référence souhaitée.

Le groupe de coordination choisit une autorité de référence. Si la demande remplit les conditions visées au premier alinéa, cette autorité de référence accuse réception d'une demande conforme.»

d) les paragraphes 4 et 5 sont remplacés par le texte suivant:

«4. L'autorité de référence émet un avis sur la demande conforme visée au paragraphe 3 en respectant le délai applicable suivant:

- a) soixante jours à compter de la date de l'accusé de réception d'une demande conforme dans le cas de modifications mineures de type IB ou de modifications majeures de type II;
- b) quatre-vingt-dix jours à compter de la date de l'accusé de réception d'une demande conforme dans le cas de modifications énumérées à l'annexe V, partie 2.

5. L'autorité de référence peut réduire le délai visé au paragraphe 4, point a), selon l'urgence, ou l'étendre à quatre-vingt-dix jours pour les modifications visées à l'annexe V, partie 1, ou pour les groupes de modifications soumis conformément à l'article 7, paragraphe 2, point c), ou à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point c).»

- e) les paragraphes 7 et 8 sont remplacés par le texte suivant:

«7. Lorsque l'Agence est l'autorité de référence, l'article 9, paragraphes 1 et 2, et l'article 34, paragraphes 1 et 2, du règlement (CE) n° 726/2004 s'appliquent à l'avis visé au paragraphe 4.

L'avis de l'Agence sur la demande est transmis au demandeur et aux États membres avec le rapport d'évaluation. Si le résultat de l'évaluation est favorable et si la modification a une incidence sur les termes de la décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence transmet également son avis à la Commission, accompagné des motifs qui le fondent ainsi que des versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004.

Lorsque l'Agence émet un avis favorable, les dispositions suivantes s'appliquent:

- a) si l'avis recommande la modification des termes d'une décision de la Commission accordant l'autorisation de mise sur le marché, la Commission, tenant compte de l'avis définitif, modifie la décision en conséquence dans les délais prévus à l'article 23, paragraphe 1 bis, à condition que les versions révisées des documents visés à l'article 9, paragraphe 4, ou à l'article 34, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004 aient été reçues. Le registre communautaire des médicaments visé à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, est mis à jour en conséquence;
- b) les États membres concernés approuvent l'avis définitif de l'Agence dans les soixante jours suivant la date de sa réception, en informent l'Agence et, si nécessaire, modifient les autorisations de mise sur le marché concernées en conséquence, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.
8. Lorsque l'autorité compétente d'un État membre est l'autorité de référence:
- a) elle transmet son avis au titulaire et à l'ensemble des autorités compétentes;
- b) sans préjudice des dispositions prévues à l'article 13 et dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de l'avis, les autorités compétentes approuvent cet avis et en informent l'autorité de référence;
- c) les autorisations de mise sur le marché concernées sont modifiées en conséquence dans les trente jours qui suivent l'approbation de l'avis, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été transmis aux États membres concernés.;
- f) le paragraphe 10 suivant est ajouté:

«10. Lorsque le recours à la procédure de répartition des tâches a conduit à l'harmonisation d'une section du résumé des caractéristiques du produit d'une autorisation de mise sur le marché purement nationale, toute soumission de modification ultérieure concernant la section harmonisée est transmise simultanément à tous les États membres concernés.»

- 16) À l'article 21, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Par dérogation aux chapitres I, II, II bis et III, lorsqu'une pandémie de grippe humaine est dûment reconnue par l'Organisation mondiale de la santé ou par l'Union dans le cadre de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil (\*), les autorités compétentes ou, dans le cas d'autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peuvent accepter, à titre exceptionnel et temporaire, une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin contre la grippe humaine, lorsque certaines données cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles.

(\* ) JO L 268 du 3.10.1998, p. 1.»

- 17) À l'article 22, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Lorsque, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, le titulaire prend de sa propre initiative des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement l'ensemble des autorités compétentes et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence.

Si aucune objection n'est soulevée par les autorités compétentes ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, par l'Agence dans les vingt-quatre heures qui suivent la réception de ces informations, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont réputées acceptées.»

- 18) L'article 23 est modifié comme suit:

- a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché qui résultent des procédures prévues aux chapitres II et II bis sont effectuées:

- a) pour les modifications majeures de type II, dans les deux mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 11, paragraphe 1, point c), et à l'article 13 *sexties*, point a), à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés;

- b) pour les autres modifications, dans les six mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 11, paragraphe 1, point c), et à l'article 13 *sexties*, point a), à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés.»

b) le paragraphe 1 bis suivant est inséré:

«1 bis. Les modifications de la décision accordant une autorisation de mise sur le marché qui résultent des procédures prévues au chapitre III sont effectuées:

a) dans les deux mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 17, paragraphe 1, point c), pour les modifications suivantes:

- i) les modifications liées à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou à la modification d'une indication existante;
- ii) les modifications liées à l'ajout d'une nouvelle contre-indication;
- iii) les modifications liées à un changement de posologie;
- iv) les modifications liées à l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires ou la modification d'une espèce existante pour les médicaments vétérinaires;
- v) les modifications concernant le remplacement ou l'ajout d'un sérotype, d'une souche, d'un antigène ou d'une combinaison de sérotypes, de souches ou d'antigènes, pour un vaccin vétérinaire;
- vi) les modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine;
- vii) les modifications concernant le temps d'attente d'un médicament vétérinaire.
- viii) les autres modifications de type II destinées à mettre en œuvre les modifications de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché motivées par un problème important en matière de santé publique ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, par un problème important en matière de santé animale ou d'environnement;

b) dans les douze mois qui suivent la date de réception des informations visées à l'article 17, paragraphe 1, point c), dans les autres cas.

L'Agence définit les modifications visées au point a) viii) et motive cette définition.»

c) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Lorsque la décision accordant une autorisation de mise sur le marché est modifiée au terme de l'une des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV, l'autorité compétente ou, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission notifie sans délai la décision modifiée au titulaire.»

19) L'article 23 bis suivant est inséré:

«Article 23 bis

La déclaration attestant la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé et mené à son terme, prévu à l'article 28, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006, est incluse dans le dossier technique de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans les trente jours qui suivent l'achèvement de l'évaluation s'y rapportant, l'autorité compétente fournit au titulaire une confirmation que la déclaration est incluse dans le dossier technique.»

20) L'article 24 est remplacé par le texte suivant:

«Article 24

#### Mise en œuvre des modifications

1. Les modifications mineures de type IA peuvent être mises en œuvre à tout moment avant la fin des procédures prévues aux articles 8, 13 bis et 14.

Lorsqu'une notification concernant une ou plusieurs modifications mineures de type IA est rejetée, le titulaire cesse d'appliquer la ou les modifications concernées dès réception de l'indication visée à l'article 11, paragraphe 1, point a), à l'article 13 sexties, point a), ou à l'article 17, paragraphe 1, point a).

2. Les modifications mineures de type IB ne peuvent être mises en œuvre que dans les cas suivants:

a) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II, après que l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle avait accepté la notification conformément à l'article 9 ou après que la notification est réputée acceptée conformément à l'article 9, paragraphe 2;

b) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II bis, après que l'autorité compétente a informé le titulaire qu'elle avait accepté la notification conformément à l'article 13 ter ou après que la notification est réputée acceptée conformément à l'article 13 ter, paragraphe 2;

c) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre III, après que l'Agence a informé le titulaire que son avis visé à l'article 15 était favorable ou après que l'avis a été réputé favorable conformément à l'article 15, paragraphe 2;

d) pour des modifications soumises conformément à la procédure prévue à l'article 20, après que l'autorité de référence a informé le titulaire que son avis était favorable.

3. Les modifications majeures de type II ne peuvent être mises en œuvre que dans les cas suivants:

a) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II, trente jours après la date à laquelle l'autorité compétente de l'État membre de référence a informé le titulaire qu'elle avait accepté la modification conformément à l'article 10, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux

États membres concernés. Lorsqu'une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13, le titulaire ne met pas en œuvre la modification jusqu'à ce que cette procédure ait permis de conclure à l'acceptation de la modification;

- b) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre II bis, après que l'autorité compétente a informé le titulaire qu'elle avait accepté la modification conformément à l'article 13 *quater*;
- c) pour des modifications soumises conformément aux procédures prévues au chapitre III, après que l'Agence a informé le titulaire que son avis visé à l'article 16 était favorable, sauf s'il s'agit d'une modification visée à l'article 23, paragraphe 1 bis, point a).

Les modifications visées à l'article 23, paragraphe 1 bis, point a), ne peuvent être mises en œuvre qu'après que la Commission a modifié la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et en a informé le titulaire;

- d) pour des modifications soumises conformément à la procédure prévue à l'article 20, trente jours après la date à laquelle l'autorité de référence a informé le titulaire que son avis était favorable, à condition que les documents nécessaires à la modification de l'autorisation de mise sur le marché aient été fournis aux États membres concernés, sauf si une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13 ou si la procédure concerne une modification d'une autorisation centralisée de mise sur le marché visée à l'article 23, paragraphe 1 bis, point a).

Lorsqu'une procédure d'arbitrage a été engagée conformément à l'article 13 ou que la procédure de répartition des tâches concerne une modification d'une autorisation centralisée de mise sur le marché visée à l'article 23, paragraphe 1 bis, point a), le titulaire ne met pas en œuvre la modification jusqu'à ce que la procédure d'arbitrage ait permis de conclure à l'acceptation de la modification ou jusqu'à ce que la décision de la Commission modifiant la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché ait été adoptée.

4. Une extension ne peut être mise en œuvre qu'après que l'autorité compétente ou, dans le cas d'une extension d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, la Commission a modifié la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché et en a informé le titulaire.

5. Les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité et les modifications liées à des questions de sécurité sont mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire et l'autorité compétente et, dans le cas d'une autorisation centralisée de mise sur le marché, l'Agence.

Par dérogation au premier alinéa, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité et les modifications liées à des questions de sécurité qui concernent les autorisations de mise sur le marché accordées conformément au chapitre 4 de la directive 2001/82/CE ou au chapitre 4 de la directive 2001/83/CE sont mises en œuvre dans un délai convenu entre le titulaire et l'autorité compétente de l'État membre de référence, en concertation avec les autres autorités compétentes.»

21) Le titre de l'annexe III est remplacé par le texte suivant:

«Conditions à remplir par les groupes de modifications visés à l'article 7, paragraphe 2, point b), et à l'article 13 *quinquies*, paragraphe 2, point b).»

22) L'article 24 bis suivant est inséré:

«Article 24 bis

**Application des dispositions nationales relatives aux modifications des autorisations de mise sur le marché purement nationales**

Les États membres qui, conformément à l'article 23 *ter*, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, peuvent continuer à appliquer leurs dispositions nationales en matière de modifications de certaines autorisations de mise sur le marché purement nationales sont énumérés à l'annexe VI du présent règlement.»

23) Il est ajouté une annexe VI dont le texte figure à l'annexe du présent règlement.

#### Article 2

##### Dispositions transitoires

À partir du 2 novembre 2012, les modifications suivantes s'appliquent:

- a) à l'article 23, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008, les termes «aux chapitres II et III» sont remplacés par les termes «au chapitre II»;
- b) à l'article 23, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008, le point a) est supprimé.

#### Article 3

##### Entrée en vigueur et application

1. Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2. Il s'applique à partir du 2 novembre 2012.

Néanmoins, l'article 1<sup>er</sup>, points 10), 15), 18) a), 18) c), 21), 22) et 23), s'applique à partir du 4 août 2013.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 3 août 2012.

*Par la Commission*  
*Le président*  
José Manuel BARROSO

---

ANNEXE

«ANNEXE VI

Liste des États membres visés à l'article 24 bis

République de Bulgarie  
République fédérale d'Allemagne.»

---



## Annexe n°6 : Formulaire de Field Alert



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
Silver Spring, MD 20993

Dear Application Holder:

The attached report form is being furnished for your convenience in complying with the "NDA-Field Alert" reporting requirements of Section 314.81 (b)(1)(i) and (ii), as codified in Title 21 of the Code of Federal Regulations, effective May 23, 1985:

"314.81 Other postmarketing reports.

(a) Applicability. Each applicant shall make the reports for each of its approved applications and abbreviated applications required under this section and section 505 (k) of the act.

(b) Reporting Requirements. The applicant shall submit to the Food and Drug Administration at the specified times two copies of the following reports:

(1) NDA-Field Alert Report. The applicant shall submit information of the following kinds about distributed drug products and articles to the FDA district office that is responsible for the facility involved within three working days of receipt by the applicant. The information may be provided by telephone or other rapid communication means, with prompt written follow-up. The report and its mailing cover should be plainly marked: "FDA-Field Alert Report."

(i) Information concerning any incident that causes the drug product or its labeling to be mistaken for, or applied to, another article.

(ii) Information concerning any bacteriological contamination, or any significant chemical, physical, or other change or deterioration in the distributed drug product, or any failure of one or more distributed batches of the drug product to meet the specifications established for it in the application."

In this context, PLEASE NOTE that the information required under 21 CFR 314.81 *SHOULD NOT* be submitted with reports of adverse drug reactions as described under 21 CFR 314.80, the regulation dealing with the postmarketing reporting of adverse drug experiences.

Accordingly, please submit the required 21 CFR 314.81 information within three (3) working days to the "NDA-Field Alert Report" coordinator in the FDA district office where the facility is located as specified on page 3, Box 5. Reports involving foreign facilities can be reported to the jurisdictional FDA district office, where the firm's attorney, agent or other authorized official resides or maintains a place of business in the US. (21 CFR 314.50).

For your convenience, the addresses and telephone numbers of all FDA district offices are listed on page 2.

## FDA/ORA FIELD ADDRESSES

New York District (NYK-DO)  
158-15 Liberty Ave.  
Jamaica, NY 11433  
Tel: 718-340-7000  
ORANYKFAR@fda.hhs.gov

New England District  
(NWE-DO)  
One Montvale Ave., 4th Floor  
Stoneham, MA 02180  
Tel: 781-587-7500  
ORANWEFAR@fda.hhs.gov

Philadelphia District (PHI-DO)  
Rm 900 U.S. Customhouse  
200 Chestnut St.  
Philadelphia, PA 19106  
Tel: 215-597-4390  
ORAPHIFAR@fda.hhs.gov

Baltimore District (BLT-DO)  
6000 Metro Dr., Suite 101  
Baltimore, MD 21215  
Tel: 410-779-5455  
ORABLTAFAR@fda.hhs.gov

New Jersey District (NWJ-DO)  
Waterview Corporate Center  
10 Waterview Blvd., 3rd Floor  
Parsippany, NJ 07054  
Tel: 973-331-4900  
ORANWJFAR@fda.hhs.gov

Cincinnati District (CIN-DO)  
6751 Steger Dr.  
Cincinnati, OH 45237-3097  
Tel: 513-679-2700  
ORACINFAR@fda.hhs.gov

Chicago District (CHI-DO)  
550 W. Jackson Blvd.  
15th Floor  
Chicago, IL 60661  
Tel: 312-353-5863  
ORACHIFAR@fda.hhs.gov

Detroit District (DET-DO)  
300 River Place, Suite 5900  
Detroit, MI 48207-3179  
Tel: 313-393-8100  
ORADETFAR@fda.hhs.gov

Atlanta District (ATL-DO)  
60 Eighth St., NE  
Atlanta, GA 30309  
Tel: 404-253-2263  
ORAATLAFAR@fda.hhs.gov

New Orleans District (NOL-DO)  
U.S. FDA  
404 BNA Drive, Suite 500  
Nashville, TN 37217-2597  
Tel: 251-344-8208 ext 105  
ORANOLFAR@fda.hhs.gov

Denver District (DEN-DO)  
Denver Federal Center, Bldg 20  
6th Ave and Kipling Street  
PO Box 25087  
Denver, CO 80225-0087  
Tel: 303-236-3097  
ORADENFAR@fda.hhs.gov

Florida District (FLA-DO)  
555 Winderley Place  
Suite 200  
Maitland, FL 32751  
Tel: 407-475-4700  
ORAFLAFAR@fda.hhs.gov

San Juan District (SJM-DO)  
466 Fernandez Juncos Ave.  
San Juan, PR 00901-3223  
Tel: 787-474-9500  
ORASJNFAR@fda.hhs.gov

Dallas District (DAL-DO)  
4040 North Central Expwy.  
Suite 300  
Dallas, TX 75204  
Tel: 214-253-5200  
ORADALFAR@fda.hhs.gov

Minneapolis District (MIN-DO)  
250 Marquette Avenue, #600  
Minneapolis, MN 55401  
Tel: 612-334-4100  
ORAMINFAR@fda.hhs.gov

Kansas City District (KAN-DO)  
8050 Marshal Drive, Suite 205  
Lenexa, KS 66214  
Tel: 913-495-5152  
ORAKANFAR@fda.hhs.gov

San Francisco District  
(SAN-DO)  
1431 Harbor Bay Parkway  
Alameda, CA 94502-7070  
Tel: 510-337-6790  
ORASANFAR@fda.hhs.gov

Seattle District (SEA-DO)  
22215 26th Ave. SE, Suite 210  
Bothell, WA 98021  
Tel: 425-302-0435  
ORASEAFAR@fda.hhs.gov

Los Angeles District (LOS-DO)  
19701 Fairchild  
Irvine, CA 92612-2506  
Tel: 949-608-2900  
ORALOSFAR@fda.hhs.gov

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION <b>NDA-FIELD ALERT REPORT</b>	TO: (NAME AND ADDRESS OF DISTRICT) <div style="background-color: #cccccc; height: 30px; width: 100%;"></div>
TYPE OF REPORT <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-Up <input type="checkbox"/> Final	
In accordance with Section 314.81(b)(1)(i) and (ii) of the New Drug Application Regulations (21 CFR 314) promulgated under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act, as amended, the following information is herewith submitted:	
1. NDA/ANDA	2. NDC No.
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
3. GENERIC NAME OF DRUG PRODUCT	4. TRADE/BRAND NAME (if any) OF DRUG PRODUCT
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
5. FIRM NAME AND ADDRESS WHERE PROBLEM OCCURRED	6. FEI/CFN
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
7. DOSAGE FORM, STRENGTH AND PACKAGE SIZE(S)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
8. LOT NUMBER(S)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
9. EXPIRATION DATE(S) OF DRUG PRODUCTS	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
10. DATE WHEN NOTIFIED ABOUT PROBLEM(S) OR WHEN PROBLEM(S) FIRST BECAME KNOWN TO APPLICATION HOLDER	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
11. HOW WAS PROBLEM DISCOVERED	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
12. STATE PROBLEM(S)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
13. ROOT CAUSE(S) OF PROBLEM(S)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
14. CORRECTIVE ACTION(S) TAKEN (if any) TO PREVENT RECURRENCE OF PROBLEM(S)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
15. REMARKS	
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	
<b>NOTE: SEPARATE NARRATIVE REPORTS MAY BE ATTACHED IF DESIRED.</b>	
<b>REPORTING ESTABLISHMENT</b>	
NAME AND MAILING ADDRESS (Include ZIP Code)	
<div style="background-color: #cccccc; height: 30px;"></div>	
NAME AND TITLE OF AUTHORIZED REPRESENTATIVE	TELEPHONE (Include Area Code)
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>
SIGNATURE OF AUTHORIZED REPRESENTATIVE	DATE SUBMITTED
<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: #cccccc; height: 15px;"></div>

## FARS FORM INSTRUCTIONS

Please fill in the location to which the form will be submitted at the top of page 3. See page 2 for list of FDA district office addresses.

Place check in the box which indicates whether the report is an initial, follow-up or final report. If the report is solely an initial report – please place the estimated time the final report will be submitted in the remarks section (15). If the report is an initial and final report i.e., no further submission to FDA is contemplated - check both boxes. If the report is a follow-up or final report - please place the date of the initial report in the remarks section (15).

Enter the following information:

- (1) A/NDA of the drug product involved. A/NDA numbers should match those at [www.fda.gov/cder/ob/default.htm](http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm).
- (2) NDC number of the product(s) involved. This includes the labeler code, product code, and if appropriate the package code. (For prescription drugs, valid NDC numbers may be found at [www.fda.gov/cder/ndc](http://www.fda.gov/cder/ndc).) If the product does not have an NDC number, please enter "None" and explain why in the remarks section (15).
- (3) Generic name of product(s).
- (4) Trade/Brand name of product(s).
- (5) Name and physical address of the firm where the problem occurred. For example, if the problem occurred at a labeling site or repacking site, list that site here. For problems involving stability, place the site of the product manufacturer. If the problem involves the bulk active pharmaceutical ingredient (API), supply the name and complete address of the bulk supplier. If the site is a foreign location, include the country name.
- (6) Firm Establishment Identification (FEI) number, or Central Filing Number (CFN) of the site listed in (5). If the FEI/CFN is unknown, leave blank.
- (7) Dosage form of product (<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162038.htm>), strength of product(s) in appropriate units (<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162049.htm>), and package size(s).
- (8) Lot number(s) of product(s) involved.
- (9) Expiration date(s) of product(s).
- (10) Date of discovery/notification of problem by applicant. The applicant is not to wait to confirm or invalidate a problem before reporting if this means non compliance with the 3 working day requirement per 21 CFR 314.81 (1).
- (11) Description of how the problem was discovered, e.g., routine product testing, consumer report, etc.
- (12) Nature of problem identified.
- (13) Root cause of problem.
- (14) Corrective actions taken to prevent the recurrence of the problem or remove the product from the marketplace.
- (15) Remarks pertinent to FARS report or underlying issue.

Reporting Establishment section - Enter name, address, responsible person, and submission date of the report. Please include the relationship to the product, e.g., NDA holder, manufacturer, etc.

---

This section applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

**\*DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THE PRA STAFF ADDRESS BELOW.\***

The burden time for this collection of information is estimated to average 23 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden, to:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Chief Information Officer  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
1350 Piccard Drive, Room 400  
Rockville, MD 20850

*"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."*

---

FORM FDA 3331 (12/12)

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**Antoine SCODELLARO**

**REVUE DU PROCESSUS DES ETUDES DE STABILITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : DE LA REGLEMENTATION A LA REALISATION ET JUSQU'A L'EXPLOITATION DES TENDANCES OBSERVEES.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2013, 149 p.

---

## **RESUME**

Les études de stabilité, de part leur importance, tant pour le patient que du point de vue règlementaire, sont un enjeu majeur dans l'industrie pharmaceutique.

Elles ont la particularité de suivre le médicament tout au long de sa vie.

Elles commencent par les études réalisées avant la mise sur le marché et qui permettent de définir les conditions de stockage et l'étiquetage de la spécialité.

Elles se poursuivent ensuite après la mise sur le marché. On parle alors d'études de stabilités commerciales. Elles ont pour but de suivre l'évolution du médicament dans le temps, afin de s'assurer que celui-ci est toujours conforme aux spécifications jusqu'à sa péremption et dans les conditions de stockage définies. En effet, les études de stabilité ont la particularité d'être le seul lien avec le site de production une fois que la spécialité a été commercialisée.

Elles permettent également de suivre la mise en place des changements ou des améliorations, au moyen des études de validation.

Le nombre important de domaines qui touchent à ces études de stabilité en font donc un élément majeur afin de développer, produire et commercialiser des médicaments de qualité.

---

**MOTS CLES** : Etude de stabilité – Industrie pharmaceutique – ICH - BPF