

Le 22 mai 2012

## Avis

Notre numéro de dossier : 12-105972-31

C'est avec plaisir que Santé Canada annonce la publication de deux lignes directrices intitulées *Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* et *Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques*.

Le but de ces documents est de faire une mise à jour ainsi qu'une synthèse de onze documents de Santé Canada traitant de la conduite et de l'analyse des études de biodisponibilité comparatives et des normes à satisfaire dans le cadre de ces études pour se conformer à l'alinéa C.08.002(2)(h), au sous-alinéa C.08.002.1(2)(c)(ii) et au paragraphe C.08.003(3) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les versions ébauches de ces lignes directrices ont été publiées en janvier 2010 pour une période de consultation. Les commentaires fournis par les intervenants ont été considérés dans le développement des ces versions finales.

Les commentaires reçus pendant la période de consultation la plus récente ensemble avec les réponses de la DPT ont été collationnés dans un document séparé qui est disponible sur demande. Les demandes pour ce document devraient être dirigées à l'adresse courriel ci-dessous.

Une fois en vigueur, les deux lignes directrices remplaceront les documents existants suivants :

1. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques* (1992).
2. Rapport C (du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence) : Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales, à libération non modifiée, de médicaments à effets systémiques présentant une pharmacocinétique complexe ou variable (1992).
3. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie B : Formes pharmaceutiques à libération modifiée* (1996).
4. *Ébauche de la politique : Exigences en matière de bioéquivalence : médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire* (2003).

.../2

- 2 -

5. Avis à l'industrie : Annulation de l'exigence pour 15 p. 100 des échantillons répétés aléatoires (2003).
6. *Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie : Utilisation de données sur les métabolites dans le cadre d'études de biodisponibilité comparatives* (2004).
7. Avis à l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence applicables aux médicaments combinés (2004).
8. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence : Études de biodisponibilité comparatives chez des sujets non à jeun* (2005).
9. Avis à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence applicables aux médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante (médicaments à apparition rapide) (2005).
10. Avis à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence applicables aux médicaments à longue demi-vie (2005).
11. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Exigences en matière de bioéquivalence : Médicaments à dose critique* (2006).

Ces lignes directrices seront mises en effet pour le dépôt des présentations sur ou après le 1<sup>er</sup> juillet 2012 avec les exceptions suivantes. Les exigences de ces lignes directrices qui sont réduites relativement aux lignes directrices précédentes, les exigences réduites seront mises en effet immédiatement. Les exigences accrues seront mises en effet aux études initiées sur ou après le 1<sup>er</sup> juillet 2012 pour les exigences dans ces lignes directrices qui sont augmentées relatif aux lignes directrices précédentes.

Les méthodes de validation bioanalytiques et des analyses des échantillons d'études, ces lignes directrices maintenant font référence aux principes et procédures décrits à « l'European Medicines Agency Guideline » à propos des méthodes de validation bioanalytiques. Veuillez diriger vos questions ou inquiétudes reliées aux *Lignes directrices : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* et *Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques* à :

- 3 -

Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux  
Direction des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
1600, rue Scott  
Holland Cross, tour B  
2<sup>e</sup> étage, Indice de l'adresse 3102C5  
Ottawa, (Ontario)  
K1A 0K9

Téléphone : 613-948-4623  
Télécopieur : 613-941-1812  
Courriel : [bureau\\_politique\\_enquete@hc-sc.gc.ca](mailto:bureau_politique_enquete@hc-sc.gc.ca)

## LIGNE DIRECTRICE

Normes en matière d'études de biodisponibilité  
comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à  
effets systémiques

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Date d'adoption          | 2012/02/28 |
| Date d'entrée en vigueur | 2012/05/22 |

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

|  |  |
|--|--|
| <p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p> | <p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et</li> <li>• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p> |
|--|--|

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernement aux Canada, 2012

*Also available in English under the following title: Guidance Document: Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects*

## AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document ***pourraient être*** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter des autres approches avec les représentants du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

**TABLE DES MATIÈRES**

|          |  |                    |
|----------|--|--------------------|
| 1        | INTRODUCTION .....   | <a href="#">1</a>  |
| 1.1      | Objectifs de la politique .....  | <a href="#">1</a>  |
| 1.2      | Énoncé de politique .....  | <a href="#">1</a>  |
| 1.3      | Portée et application .....  | <a href="#">1</a>  |
| 2        | CONSEILS POUR LA MISE EN ŒUVRE .....   | <a href="#">2</a>  |
| 2.1      | Normes en matière de bioéquivalence .....  | <a href="#">2</a>  |
| 2.1.1    | Exceptions nécessitant des modifications aux normes .....  | <a href="#">3</a>  |
| 2.1.1.1  | Formes pharmaceutiques à libération modifiée .....   | <a href="#">3</a>  |
| 2.1.1.2  | Médicaments ayant des effets toxiques graves dans l'intervalle<br>posologique normal .....   | <a href="#">4</a>  |
| 2.1.1.3  | Médicaments qui présentent une pharmacocinétique non<br>linéaire .....   | <a href="#">4</a>  |
| 2.1.1.4  | Médicaments ayant une demi-vie d'élimination terminale de plus<br>de 24 heures .....   | <a href="#">5</a>  |
| 2.1.1.5  | Médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet<br>ou de l'absorption est importante .....  | <a href="#">5</a>  |
| 2.1.1.6  | Médicaments à dose critique .....  | <a href="#">6</a>  |
| 2.1.1.7  | Produits combinés .....  | <a href="#">7</a>  |
| 2.1.1.8  | Médicaments dont la pharmacocinétique est très variable .....  | <a href="#">8</a>  |
| 2.1.1.9  | Médicaments dont les concentrations endogènes sont<br>mesurables .....   | <a href="#">8</a>  |
| 2.1.1.10 | Médicaments pour lesquels des études de<br>pharmacodynamie peuvent remplacer de façon pertinente<br>les études de biodisponibilité comparatives des formes<br>pharmaceutiques orales ..... | <a href="#">9</a>  |
| 2.1.1.11 | Médicaments dont les concentrations urinaires sont<br>utilisées .....  | <a href="#">10</a> |
| Annexe 1 | Glossaire .....  | <a href="#">11</a> |

## **1 INTRODUCTION**

### **1.1 Objectifs de la politique**

S'assurer que les promoteurs qui soumettent une présentation de drogue nouvelle disposent des renseignements nécessaires pour se conformer à l'alinéa C.08.002(2)(h), au sous-alinéa C.08.002.1(2)(c)(ii) et au paragraphe C.08.003(3) du *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne les études de biodisponibilité comparatives et les études de pharmacodynamie comparatives utilisées pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament.

### **1.2 Énoncé de politique**

Lorsque les résultats d'études de biodisponibilité comparatives par rapport à un produit de référence sont soumis pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament, les paramètres pharmacocinétiques pertinents devraient être conformes aux normes décrites dans cette ligne directrice.

Lorsque les résultats d'études de pharmacodynamie sont soumis pour établir l'équivalence d'un médicament par rapport à un produit de référence, les paramètres d'évaluation et la méthodologie décrits dans cette ligne directrice devraient être pris en considération.

### **1.3 Portée et application**

Les exigences en matière de données et les critères de bioéquivalence mentionnés dans la présente ligne directrice sont destinés à être appliqués à toutes les études de biodisponibilité comparatives qui fournissent la preuve essentielle de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit, et ce, qu'il s'agisse d'un produit d'origine ou d'un produit générique. Voici des exemples de cas où la ligne directrice s'applique :

- a) études de biodisponibilité comparatives visant à confirmer la bioéquivalence de produits génériques au produit de référence canadien.
- b) études de transition lorsque la forme pharmaceutique à commercialiser diffère de celle utilisée lors des essais cliniques pivots.
- c) études visant à étayer des changements majeurs après l'approbation et des extensions de gamme.
- d) études d'innocuité de médicaments non systémiques, lorsque les concentrations systémiques du médicament peuvent être mesurées en vue de l'évaluation de l'innocuité de produits contenant un médicament conçu pour agir localement, par exemple un médicament administré au moyen d'un aérosol-doseur.
- e) études de biodisponibilité comparatives à l'appui d'une demande d'identification numérique de drogue (DIN).



Bien que la ligne directrice vise les formes pharmaceutiques orales solides, les principes et les normes qui y sont décrits pourraient aussi s'appliquer, s'il y a lieu, à d'autres formes les suppositoires et les inhalateurs, qui sont destinées à libérer le médicament dans la circulation générale. Le présent document devrait être lu en parallèle avec la ligne directrice connexe de Santé Canada intitulée : *Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives*.

## 2 CONSEILS POUR LA MISE EN ŒUVRE

### 2.1 Normes en matière de bioéquivalence

Le lecteur est prié de consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* pour obtenir des conseils sur le plan de l'étude, l'analyse statistique et d'autres sujets.

**Remarque :** Les normes ne sont pas destinées à être utilisées pour la détermination de la bioéquivalence.

Pour la majorité des médicaments, à l'exception des produits biologiques ultérieurs, les normes suivantes, établies au moyen d'études de biodisponibilité comparatives de type croisé à dose unique, permettent d'établir la bioéquivalence :

- a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable ( $SSC_T$ ) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.
- b) La concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait être comprise entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

Ces normes devraient être respectées pour les paramètres soumis à une transformation logarithmique et calculés à partir des données mesurées. La différence entre la concentration en médicament mesurée du lot du produit à l'essai et celle du lot du produit de référence utilisé dans l'étude (exprimée sous forme de pourcentage de la concentration indiquée sur l'étiquette) ne devrait pas dépasser 5 %. Des certificats d'analyse indiquant l'activité devraient être produits dans les 6 mois précédant le début de l'étude.

Dans les cas exceptionnels où il est impossible de trouver un lot de produit de référence dont la teneur mesurée diffère de moins de 5 % de celle du produit à l'essai, une correction d'activité peut être acceptable. Si on a recours à une correction d'activité, l'intention doit être précisée au préalable dans le protocole et justifiée. Les résultats de l'essai d'activité du produit à l'essai et du

produit de référence devraient être présentés. Dans de tels cas, les normes de bioéquivalence applicables devraient être satisfaites tant pour les données corrigées en fonction de l'activité que pour les données non corrigées.

Ces études devraient généralement être menées chez des sujets à jeun. Cependant, si l'administration d'une dose unique du médicament ou du produit médicamenteux en l'absence d'aliments est associée à un risque sérieux connu lié à l'innocuité, ou si la concentration du médicament après son administration chez des sujets à jeun est trop faible pour être mesurée de façon fiable, une étude bien conçue chez des sujets non à jeun pourrait être acceptable pour l'évaluation de la bioéquivalence. Le promoteur devrait justifier à priori cette approche au moyen de données scientifiques.

### **2.1.1 Exceptions nécessitant des modifications aux normes**

La méthodologie et les normes qui figurent dans le présent document pourraient devoir être modifiées pour certains ingrédients médicinaux ou produits pharmaceutiques, par exemple ceux qui possèdent une ou plusieurs des caractéristiques décrites ci-dessous.

Dans le cas d'un produit qui possède plus d'une caractéristique parmi celles énumérées ci-dessous, la combinaison de critères la plus rigoureuse s'appliquera.

#### **2.1.1.1 Formes pharmaceutiques à libération modifiée**

Les exigences relatives aux formes pharmaceutiques à libération modifiée diffèrent de celles qui s'appliquent aux formes à libération immédiate à cause de la plus forte probabilité d'accroissement de la variabilité inter-sujets sur le plan de la biodisponibilité, y compris la possibilité de libération massive. Il peut également exister un risque accru d'effets indésirables tels qu'une irritation gastro-intestinale, selon le site de libération du médicament, ou d'absorption ou les deux. Par conséquent, pour toutes les formes à libération modifiée (y compris les formes à libération différée), la bioéquivalence devrait être démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun.

Des études à l'état d'équilibre ne sont généralement pas requises. Toutefois, si une étude à l'état d'équilibre est réalisée, les normes suivantes devraient être respectées :

- a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique ( $SSC_{tau}$ ) de la forme à l'essai par rapport à celle de la forme de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

- b) La  $C_{\max}$  moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait être comprise entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.
- c) La concentration minimale ( $C_{\min}$ ) moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence ne devrait pas être inférieure à 80,0 % inclusivement.

#### 2.1.1.2 Médicaments ayant des effets toxiques graves dans l'intervalle posologique normal

On peut s'attendre à ce que certains médicaments aient des effets toxiques graves dans l'intervalle posologique normal. Il peut donc être nécessaire de mener des études chez des patients qui reçoivent déjà le médicament dans le cadre d'un traitement plutôt que chez des sujets en bonne santé. Dans le cas d'une administration chronique d'un médicament, il serait peut-être possible d'étudier la biodisponibilité uniquement pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre. Il faudrait alors remplacer le produit de référence par le produit à l'essai pendant au moins cinq demi-vies, si possible, avant l'échantillonnage. La normalisation des conditions de l'étude est essentielle, particulièrement en ce qui a trait au moment de la journée où le médicament est administré et à la posture du sujet. Des considérations d'ordre éthique pourraient aussi justifier que ces études soient menées en groupes parallèles plutôt que selon un plan croisé.

Les normes à appliquer dans de telles études à doses multiples sont celles énumérées plus haut pour les formes à libération modifiée.

#### 2.1.1.3 Médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire

Un médicament sera réputé avoir une pharmacocinétique non linéaire d'après une évaluation des publications scientifiques revues par les pairs et l'étiquette canadienne approuvée du médicament.

Pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC supérieures aux augmentations proportionnelles attendues, l'étude de biodisponibilité comparative devrait au moins porter sur la concentration la plus élevée.

Pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire attribuable à une absorption saturable qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC

inférieures aux augmentations proportionnelles attendues, l'étude de biodisponibilité comparative devrait au moins porter sur la concentration la plus faible (dose unique).

Pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire attribuable à une solubilité limitée de l'ingrédient médicinal qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC inférieures aux augmentations proportionnelles attendues, les études de biodisponibilité comparatives devraient au moins porter sur la concentration la plus faible (dose unique) chez des sujets à jeun et la concentration la plus forte chez des sujets à jeun et des sujets non à jeun.

#### 2.1.1.4 Médicaments ayant une demi-vie d'élimination terminale de plus de 24 heures

Pour les médicaments dont la demi-vie d'élimination terminale est supérieure à 24 heures, les normes de bioéquivalence dans les études de biodisponibilité comparatives s'appliqueront à la SSC jusqu'à 72 heures après l'administration de la dose ( $SSC_{0-72h}$ ) plutôt qu'à la  $SSC_T$ . Pour les fins de l'évaluation de la bioéquivalence, il ne sera pas nécessaire de prélever des échantillons plus de 72 heures après la dose, et ce, quelle que soit la demi-vie, car on présume que l'absorption sera terminée chez la plupart des sujets après 72 heures. Les effets de la forme pharmaceutique elle-même devraient avoir pris fin après cette période, car, normalement, tout résidu non absorbé de la forme pharmaceutique ou du médicament aura été éliminé du corps. D'autres plans d'étude, comme des études à groupes parallèles, pourraient être envisagés.

Les autres exigences sont les mêmes que celles décrites à la section 2.1.

#### 2.1.1.5 Médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante

Dans le cas des médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante pour que les effets thérapeutiques se fassent sentir, par exemple, un analgésique pour le soulagement rapide de la douleur, la norme qui suit devrait être satisfaite en plus des exigences énumérées à la section 2.1.

La moyenne relative de la surface sous la courbe au moment de la concentration maximale du produit de référence ( $SSC_{Réftmax}$ ) de la forme à l'essai par rapport à celle de la forme de référence devrait être comprise entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

Le rapport de la  $SSC_{Réftmax}$  de chaque sujet devrait être calculé au moyen des valeurs obtenues avec le produit à l'essai et le produit de référence chez ce sujet, et non pas au moyen d'une valeur centrale (moyenne ou médiane) s'appliquant au produit de référence.

Cela ne s'applique qu'aux études de biodisponibilité (bioéquivalence) comparatives. Les présentations qui allèguent une manifestation de l'effet plus rapide que celle du produit de référence pourraient devoir être accompagnées d'autres données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou cliniques.

#### 2.1.1.6 Médicaments à dose critique

Les médicaments à dose critique sont des médicaments pour lesquels des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent des échecs thérapeutiques et/ou des réactions indésirables graves proportionnelles à la dose et à la concentration qui peuvent être persistantes, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger. Ces réactions peuvent nécessiter ou prolonger l'hospitalisation, entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou entraîner la mort. Les réactions indésirables qui nécessitent une intervention médicale importante pour prévenir l'une de ces issues sont aussi considérées comme graves.

Remarque : Le lecteur trouvera la définition complète d'une réaction indésirable grave à une drogue à l'article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Pour ces médicaments :

- a) L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC\* moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à celle de la forme de référence devrait être compris entre 90,0 % et 112,0 % inclusivement.  
  
[\*SSC applicable au type d'étude et de médicament en question; par exemple, il pourrait s'agir de la  $SSC_T$ , ou de la  $SSC_{tau}$  dans une étude à doses multiples, ou de la  $SSC_{0-72h}$  dans le cas de médicaments dont la demi-vie est de plus de 24 heures.]
- b) L'intervalle de confiance à 90 % de la  $C_{max}$  moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

Ces exigences doivent être respectées tant chez les sujets à jeun que chez les sujets non à jeun.

Aucune étude à l'état d'équilibre n'est requise pour les médicaments à dose critique, à moins de circonstances exceptionnelles. Si une étude à l'état d'équilibre est requise, l'intervalle de confiance à 90 % de la  $C_{min}$  moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait aussi être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

Vu la nature de ces médicaments, par exemple la possibilité qu'ils entraînent des effets indésirables graves, il faudra peut-être réaliser les études auprès de patients qui reçoivent déjà le médicament dans le cadre d'un traitement plutôt qu'auprès de sujets en bonne santé. La variabilité de l'état clinique des sujets de l'étude est un facteur important dans la détermination de la taille de la cohorte requise pour satisfaire aux normes. Il est fortement recommandé d'avoir un groupe expérimental aussi homogène que possible quant aux sources de variation prévisibles dans l'élimination du médicament.

Dans le cas de l'administration chronique d'un médicament, on pourrait étudier la biodisponibilité uniquement pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre. Il faudrait alors remplacer le produit de référence par le produit à l'essai pendant au moins cinq demi-vies, si possible, avant l'échantillonnage. La normalisation des conditions de l'étude est essentielle, particulièrement en ce qui a trait au moment de la journée où le médicament est administré et à la posture du sujet. Des considérations d'ordre éthique pourraient aussi justifier que ces études soient menées en groupes parallèles plutôt que selon un plan croisé.

Actuellement, ces normes s'appliquent notamment aux formes contenant les médicaments suivants :

- cyclosporine;
- digoxine;
- flecaïnide;
- lithium;
- phénytoïne;
- sirolimus;
- tacrolimus;
- théophylline; et
- warfarine.

Les ajouts ou suppressions à la liste de médicaments ci-dessus peuvent se faire dans deux cas. La Direction des produits thérapeutiques (DPT) peut décider d'apporter des modifications si elle le juge nécessaire. Les modifications peuvent aussi se faire par suite d'une proposition d'un intervenant. Les intervenants peuvent proposer des changements à la liste en fournissant des données pertinentes sur les concentrations et les effets et des pièces justificatives à l'appui, éléments qui seront examinés par la DPT.

#### 2.1.1.7 Produits combinés

Pour toutes les associations médicamenteuses, les paramètres pharmacocinétiques à déclarer et à évaluer sont ceux qui seraient normalement requis de chaque médicament s'il était la seule entité présente dans la forme.

#### 2.1.1.8 Médicaments dont la pharmacocinétique est très variable

Pour les tests de bioéquivalence, il n'est pas absolument nécessaire d'établir une catégorie distincte de médicaments à pharmacocinétique « très variable » étant donné que le plan d'étude est assez souple pour englober les cas exceptionnels. Par exemple, il pourrait être possible de justifier *à priori* la tenue d'une étude dans une sous-population sélectionnée au préalable, par exemple des sujets au métabolisme lent, dans laquelle la variabilité pourrait être plus faible pour le médicament particulier à l'étude. Vu la souplesse du plan d'étude, il n'est pas nécessaire d'appliquer des normes de bioéquivalence spéciales.

En dépit du nombre relativement grand de sujets qui pourraient être nécessaires dans certaines études de bioéquivalence, les exigences actuelles ne constituent pas un obstacle démesuré à l'approbation du produit.

Par ailleurs, les questions éthiques entourant l'exposition d'un nombre relativement grand de sujets en bonne santé aux médicaments à l'étude ne priment pas sur le risque d'exposition de la population de patients à un médicament bioinéquivalent.

#### 2.1.1.9 Médicaments dont les concentrations endogènes sont mesurables

Dans les essais croisés, le produit à l'essai et le produit de référence devraient être administrés au même moment de la journée, et ce, pour neutraliser le rôle possible de la variation diurne dans les différences observées entre les produits.

Les doses du médicament devraient être assez élevées pour qu'on puisse distinguer les concentrations exogènes des concentrations endogènes.

La correction en fonction des concentrations endogènes individuelles devrait se faire en soustrayant la concentration endogène de base estimée de chaque concentration post-dose du profil. Il est recommandé de calculer les concentrations de base individuelles dans chaque période en faisant la moyenne de trois concentrations dans un intervalle bien choisi avant l'administration de la dose, étant donné les fluctuations connues des concentrations endogènes. Les concentrations négatives devraient être ramenées à zéro. Les concentrations plasmatiques corrigées par rapport aux valeurs de base devraient être utilisées dans les analyses statistiques.

D'autres méthodes de correction en fonction des concentrations endogènes peuvent être acceptables, mais doivent être clairement justifiées et énoncées *à priori* dans le protocole d'étude. Il est recommandé de consulter au préalable un représentant de Santé Canada.

2.1.1.10 Médicaments pour lesquels des études de pharmacodynamie peuvent remplacer de façon pertinente les études de biodisponibilité comparatives des formes pharmaceutiques orales

Une étude de pharmacodynamie peut être utilisée pour établir la bioéquivalence lorsqu'elle constitue un essai légitime et robuste de performance du produit. Les renseignements qui suivent devraient être pris en considération.

Paramètres d'évaluation et méthodologie

Lorsque le promoteur ne présente que des données sur la pharmacodynamie, il devrait mentionner brièvement les autres méthodes qui ont été essayées et donner les raisons pour lesquelles elles ne convenaient pas ou indiquer pourquoi il ne pouvait pas utiliser d'autres méthodes. Plusieurs éléments devraient être pris en compte lors de la conception de telles études, notamment les suivants :

La réponse mesurée devrait consister en un effet pharmacologique ou thérapeutique qui se rapporte aux allégations d'efficacité présentées.

La précision, l'exactitude, la reproductibilité et la spécificité de la méthode devraient être validées.

Ni le produit à l'essai ni le produit de référence ne devraient entraîner une réponse maximale au cours de l'étude, car il pourrait être impossible de distinguer les différences entre des formes pharmaceutiques administrées à des doses donnant un effet maximal ou quasi maximal. L'évaluation de la relation dose-réponse pourrait devoir faire partie du plan d'étude.

La réponse devrait être mesurée de façon quantitative dans des conditions de double insu et pouvoir être enregistrée de façon répétitive au moyen d'un instrument qui la calcule ou qui l'enregistre afin que le promoteur puisse fournir un relevé des événements pharmacodynamiques qui constituent des substituts des concentrations plasmatiques. Lorsqu'il est impossible de prendre de telles mesures, on peut s'en remettre à un enregistrement sur des échelles analogiques visuelles. Dans d'autres cas où les données se limitent à des mesures qualitatives (catégorisées), il faudra avoir recours à des méthodes spéciales d'analyse statistique.

Les sujets qui ne répondent pas au traitement devraient être exclus de l'étude au moyen d'une sélection préalable. Les critères d'identification des répondeurs et des non-répondeurs devraient être énoncés dans le protocole.



Dans les cas où un important effet placebo peut se manifester, la comparaison entre les médicaments ne peut se faire que par une évaluation à priori de l'effet placebo dans le plan de l'étude. On peut le faire en prévoyant une phase placebo dans le plan croisé de l'étude de pharmacodynamie.

La pathologie sous-jacente et l'histoire naturelle de la maladie devraient être prises en compte dans le plan de l'étude. On devrait connaître la reproductibilité des conditions de base.

On devrait avoir recours à un plan croisé. Si un tel plan ne convient pas, un plan d'étude avec groupes parallèles peut être employé.

Les exigences d'une étude de pharmacodynamie devraient être comparables à celles des études standard de biodisponibilité ou de bioéquivalence, y compris la mesure de l'intensité, du début et de la durée de la réponse. Des critères similaires à ceux définis pour les études de biodisponibilité et de bioéquivalence qui utilisent des mesures de la concentration du médicament devraient être établis, par exemple la SSC de la réponse pharmacodynamique et de la réponse maximale mesurées. En outre, ces critères devraient respecter des normes semblables pour l'établissement de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.

#### 2.1.1.11 Médicaments dont les concentrations urinaires sont utilisées

Dans des cas exceptionnels seulement, la bioéquivalence peut être déterminée au moyen des concentrations urinaires du médicament (médicament mère seulement). Les normes suivantes doivent être respectées :

- a) L'intervalle de confiance à 90 % de l'excrétion cumulative moyenne relative jusqu'au dernier échantillonnage ( $A_{eT}$ ) de la forme pharmaceutique à l'essai par rapport au produit de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.
- b) Le taux maximum d'excrétion ( $R_{max}$ ) moyen relatif de la forme pharmaceutique à l'essai par rapport au produit de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement.

## Annexe 1      Glossaire

**A<sub>eT</sub>** - Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine, mesurée au moment du dernier échantillonnage.

**Biodisponibilité** - Vitesse et degré d'absorption d'un médicament dans la circulation générale.

**Bioéquivalence** - Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois.

**Bioéquivalent** - Le produit à l'essai et le produit de référence sont dits bioéquivalents lorsqu'ils contiennent un ou des médicaments identiques et que, après comparaison dans le cadre d'une étude de biodisponibilité appropriée, ils répondent aux normes de vitesse et de degré d'absorption précisées dans la présente ligne directrice.

**C<sub>max</sub> (concentration maximale observée)** - Concentration maximale (ou pic de concentration) observée.

**C<sub>min</sub> (concentration minimale observée)** - Concentration minimale observée.

**Exactitude** - Mesure dans laquelle une valeur déterminée expérimentalement correspond à la valeur vraie ou absolue.

**Forme pharmaceutique à libération modifiée** - Forme pharmaceutique pour laquelle des caractéristiques de libération du médicament dans le temps ou le lieu de libération ont été choisis pour réaliser des objectifs thérapeutiques ou pratiques qui ne sont pas à la portée des formes pharmaceutiques conventionnelles.

Les formes pharmaceutiques à libération modifiée sont des formes pharmaceutiques qui diffèrent des formes pharmaceutiques conventionnelles sur le plan de la vitesse de libération. Aux fins de la présente ligne directrice, les formes à libération modifiée englobent les formes pharmaceutiques conçues pour atteindre un ou plusieurs des objectifs suivants :

- retarder la désintégration, la désagrégation ou la dissolution de manière à modifier la vitesse de dégradation.
- retarder ou ralentir la vitesse d'absorption de façon à réduire la probabilité d'effets gastro-intestinaux ou d'autres effets indésirables (p. ex. formes pharmaceutiques gastro-résistantes).
- fournir des concentrations efficaces de médicament pendant une période plus longue après l'administration d'une dose unique.

- libérer le médicament au départ à une vitesse similaire à celle obtenue avec la forme conventionnelle, et fournir des concentrations efficaces de médicament pendant une période plus longue.
- réduire au minimum les variations dans les concentrations de médicament pendant l'intervalle posologique.
- faire en sorte qu'après l'administration d'une dose unique, les multiples pics et creux des courbes de concentration sérique en fonction du temps soient similaires à ceux que l'on obtient après des doses répétées de la forme conventionnelle.

**Forme pharmaceutique** - Ingrédient ou mélange d'ingrédients particuliers, c'est-à-dire de substances médicamenteuses et d'excipients en quantités précises, définissant un produit donné.

**Intervalle de confiance à 90 %** - Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable.

**Pharmacocinétique non linéaire** - Terme général désignant la dépendance liée à la dose ou au temps des paramètres pharmacocinétiques découlant de facteurs associés à l'absorption, au premier passage, à la fixation et à l'excrétion.

**Précision** - Terme qui dénote l'étroitesse de l'accord des valeurs obtenues au cours de l'analyse de plusieurs échantillons d'un même spécimen; on l'indique habituellement par le coefficient de variation (écart-type relatif).

**$R_{\max}$**  - Taux maximal d'excrétion urinaire du médicament.

**SSC (surface sous la courbe)** - Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps. Le symbole SSC peut être qualifié par une durée précise (par exemple, 72 heures, ou  $SSC_{0-72h}$ ), le temps de la dernière concentration quantifiable ( $SSC_T$ ) ou l'infini ( $SSC_I$ ).

**$SSC_{\tau}$  (SSC pendant l'intervalle posologique)** - Surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique dans une étude à doses multiples.

**$SSC_I$  (SSC à l'infini)** - Surface obtenue en extrapolant jusqu'à l'infini la  $SSC_T$ . On peut calculer cette valeur en ajoutant la quantité  $C_T/\lambda$  à la  $SSC_T$ , où  $C_T$  est la dernière concentration quantifiable estimée et  $\lambda$  est la constante de vitesse terminale d'élimination.

**$SSC_{\text{Réftmax}}$**  - Surface sous la courbe du produit à l'essai au moment de la concentration maximale du produit de référence, calculée pour chaque sujet de l'étude.

*Santé Canada*

*Ligne directrice à l'intention de l'industrie*

*Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives :*

*Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques*

**SSC<sub>T</sub> (SSC au moment de la dernière concentration quantifiable) - SSC** au moment de la dernière concentration quantifiable. Le calcul de la SSC<sub>T</sub> se fonde sur des données observées à des moments précis.