



Coordonnateur : M. Eric Ormsby, Programme des produits thérapeutiques

(613) 957-1058

Remplaçante : M<sup>me</sup> Marilyn Davis, Programme des produits thérapeutiques

(613) 957-6260

## **COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR LA BIODISPONIBILITÉ ET LA BIOÉQUIVALENCE**

Les 15 et 16 novembre 2001

### **COMPTE RENDU DES DÉLIBÉRATIONS**

**Membres du comité présents :** D<sup>r</sup> J. Thiessen (président), D<sup>r</sup> J.G. Besner, D<sup>r</sup> A. Donner, D<sup>r</sup> R. Herman, D<sup>r</sup> F. Jamali, D<sup>r</sup> M. Kara, D<sup>r</sup> J.N. McMullen, D<sup>re</sup> E. Palylyk-Colwell, D<sup>r</sup> K. Renton, D<sup>r</sup> D. Sitar

**Membres du groupe de travail du Comité consultatif d'experts de Santé Canada (SC) présents :** E. Ormsby (coordonnateur du CCE, BPC\*), L. Cockell (DEB\*), G. Condran (BEPP\*), D. Hoffman (DPBTG\*), C. Pereira (DEB), N. Pound (BEPP), P. Roufail (BEPP), D. Vu (BEPH\*), M. Davis (soutien scientifique du CCE, BPC)

**Observateurs de SC :** L-N Cui (DEB), J. Gordon (DEB), A. Hassen (BEPP), C. Lourenco (DEB), S. Rau (DEB), C. Simon (DEB), P. Wielowieski (DEB).

\*Abréviations des bureaux/divisions de Santé Canada :

DPBTG	=	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
BEPH	=	Bureau d'évaluation des produits homologués
BEPP	=	Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques
BPC	=	Bureau de la politique et de la coordination
DEB	=	Division de l'évaluation biopharmaceutique (BEPP)

Le 29 octobre 2001, on a fait parvenir à tous les membres une trousse d'information comprenant un ordre du jour et des précisions sur 11 points de l'ordre du jour. La numérotation des points du présent compte rendu des délibérations correspond à l'ordre selon lequel on en a délibéré, en fonction de l'ordre du jour révisé qui est maintenant affiché sur le site Web de SC afin de tenir compte des horaires des membres. D<sup>r</sup> Donner assiste aux seules délibérations du 15 novembre et D<sup>r</sup> Herman doit quitter vers midi le 16 novembre afin de s'envoler tôt. La mention d'un numéro d'ONGLET renvoie à la section du relieur de feuillets d'information expédié aux membres avant la séance.

#### **▪ POINTS 1 et 2 - Mot d'ouverture, examen de l'ordre du jour**

Le coordonnateur du comité ouvre la séance en souhaitant la bienvenue aux membres et en traitant des points d'ordre administratif. Il fait part des excuses du directeur général (DG) qui est retenu à

l'extérieur du pays. Les renseignements ajoutés aux points 4 et 9 de l'ordre du jour font l'objet de mises à jour.

Le président prend la direction de la séance; après avoir salué les membres, il précise comment la séance se déroulera. Il propose qu'un représentant de SC présente brièvement chaque question et que les membres du comité en délibèrent ensuite pour enfin s'engager à adopter officiellement la position finale des membres. Le président indique son intention de diriger les délibérations comme s'il s'agissait d'une réunion de l'ensemble des personnes présentes, ce qui donnerait aux représentants de SC l'occasion d'apporter une contribution.

Le président demande aux membres du Comité si certains ont obtenu des commentaires par suite de leur participation au présent Comité consultatif d'experts (CCE). Un membre fait part du fait qu'il a été sollicité pour une question par un fabricant de produits génériques; il se dit actuellement mieux en mesure d'apprécier les nuances de la réglementation sur les médicaments. Le coordonnateur affirme avoir reçu de parties intéressées et de l'industrie plusieurs demandes afin d'assister à la présente séance et qu'on devrait tenir compte de ce fait en prévision des futures séances. On propose de permettre à ces représentants de s'exprimer sans leur accorder totalement accès aux délibérations; peut-être conviendrait-il de leur permettre de se présenter au CCE et de passer ensuite à une période de questions comme on l'a déjà fait avec certains groupes de travail et comités. Le président communique à la DPT les lettres des D<sup>rs</sup> Small (McGill) et Keith (McMaster) qui font valoir la nécessité d'user de prudence quand il s'agit de fixer les critères de bioéquivalence des produits nasaux. Cette information devait être révisée et faire partie des délibérations sur les produits nasaux (soit les points 16 et 17 de l'ordre du jour révisé).

L'ordre du jour est révisé et on convient de délibérer du point 9 sur le Lévothyroxine parallèlement au point 7 sur les médicaments critiques.

▪ **POINT 3 - Produits administrés par voie orale à action topique**

À l'occasion de son exposé, P. Roufail remercie les membres de leur contribution; il fait le point sur cette question dont on a délibéré lors de la dernière séance du CCE en mars 2001. Les directives obtenues ont facilité l'utilisation de certains produits, notamment le Misoprostol, puisqu'on avait proposé d'exiger à cet égard la seule bioéquivalence.

On a également reçu des commentaires de l'innovateur sur le 5-ASA.

Au cours de la prochaine étape, on établira une directive ou une consigne afin de guider l'industrie. On délibère sur le fait que chaque médicament de ce type doit être jugé selon sa valeur, en fonction de la quantité de médicament qu'absorbe l'organisme et des sites d'absorption, etc. On affirme qu'en vertu des règlements, on pourrait évaluer la bioéquivalence en fonction de données comparatives en matière de biodisponibilité, de données pharmacodynamiques ou de données cliniques, selon les caractéristiques particulières du médicament. Avant de clore l'exposé, on rappelle qu'on souhaite obtenir les commentaires des membres du Comité, à la fois dans l'immédiat et à l'avenir. On invite les membres du CCE à étudier le Résumé d'analyse intitulé « *Orally administered drugs intended for topical/local action - data requirements for subsequent entry products* » qu'on trouve à

l'ONGLET 2 de la trousse d'information. On signale ce qui est probablement une erreur typographique à la page 5 du Résumé d'analyse, soit 20 mcg (colonne IV).

Des échanges s'ensuivent concernant les données cliniques utilisées pour établir la bioéquivalence du produit; voici les commentaires formulés :

<Le plan d'une étude doit d'abord être approuvé. Les études cliniques servant à établir une équivalence exigent des paramètres cliniques qui permettent de discerner les écarts significatifs entre les formulations. Ces paramètres doivent être cliniquement importants ou significatifs, car le choix de la mesure déterminera la différence clinique. Il pourrait ne pas s'agir nécessairement de l'écart de 20 % utilisé pour les données en matière de biodisponibilité.

<S'il est possible de mesurer les niveaux des médicaments, on devrait le faire, car ils sont peut-être liés à la toxicité et aux effets indésirables des médicaments, même si leur concentration dans le plasma n'est pas importante d'un point de vue thérapeutique.

<Autant que possible, il faut procéder à des études pharmacocinétiques et utiliser les paramètres et les critères habituels en matière de bioéquivalence; on peut effectuer des études cliniques par mesure d'efficacité et de sécurité.

<On appuie les directives distinctes concernant les médicaments particuliers en raison des différences complexes que présentent les médicaments à action topique (c'est-à-dire qu'il faut déterminer si le médicament agit sur l'organisme ou localement ou encore si la libération du médicament se fait sur un site.)

<Une analyse ou une directive au cas par cas s'impose.

<Les promoteurs pourraient rechercher les échappatoires si les directives étaient trop générales; ces dernières doivent être particulières à chaque médicament.

<La définition des résultats cliniques comporte un problème inhérent par rapport aux études pharmacocinétiques; la réaction clinique n'est pas toujours aussi discriminante que les manifestations pharmacocinétiques.

**Recommandation :** *La DPT élaborera au cas par cas des recommandations propres à chaque médicament.*

▪ **POINT 4 - Courbes de concentration en fonction du temps insuffisamment caractérisées**

N. Pound fait un exposé. La question de définir des courbes de concentration en fonction du temps qui soient suffisamment caractérisées et de déterminer quand les sujets présentant des profils inadéquats peuvent être soustraits aux analyses statistiques a été discutée lors de la réunion de mars 2001. On présente la directive faisant l'objet du document intitulé « *Bioavailability Requirements: Inadequately Characterized Concentration-time Profiles* » (ONGLET 3); on l'a révisée de sorte qu'elle reflète les commentaires des membres du CCE. SC demande maintenant aux membres de confirmer que cette directive reflète correctement les recommandations faites en mars.

S'ensuit une discussion où on soulève les sujets d'intérêt suivants :

<On commente le fait que la répartition des courbes insatisfaisantes devrait être la même pour les produits de comparaison.

<La section sur l'exemption de l'analyse (soit les lignes 16 à 19, ONGLET 3) doit être plus stricte relativement à la question des valeurs observées aberrantes.

<La non-conformité ne constitue pas une raison valable d'exempter un sujet.

<Les courbes insatisfaisantes constituent rarement une question litigieuse pour les produits conventionnels. On les retrouve plus souvent dans les essais de formes posologiques non conventionnelles, (par exemple, les formules entéo-solubles).

<On établit de nouveau la nécessité de mieux différencier les valeurs aberrantes observées des courbes insuffisamment caractérisées, (une meilleure définition), à savoir :

**Valeur aberrante** = les valeurs observées sont aberrantes

**Absence de données/courbes insuffisantes** = on ne dispose pas des données suffisantes pour calculer une valeur

<L'absence de données survient le plus souvent en raison de problèmes dans le programme des prélèvements sanguins.

<On ne recommande pas d'exclure les valeurs aberrantes, car l'observation peut tenir à une unité posologique erronée ou à une interaction sujet-formule.

<On doit mieux définir les critères permettant d'exclure les sujets présentant des profils inadéquats (lignes 85 à 91, ONGLET 3).

<Un énoncé de critères *a priori* est nécessaire pour justifier l'exclusion.

**Recommandation :** *La DPT rédigera une nouvelle version de la directive qu'elle expédiera aux intéressés afin d'obtenir leurs commentaires, CCE compris.*

#### ▪ **POINT 6 - Exclusion des données des études de bioéquivalence**

Dans un exposé, N. Pound demande au CCE d'aborder la question de la définition des critères concernant la détermination et l'exclusion des valeurs aberrantes des études comparatives de biodisponibilité afin d'établir la bioéquivalence. La trousse d'information contient un résumé d'analyse (ONGLET 4).

S'ensuit une discussion au cours de laquelle sont soulevées les questions suivantes :

<Le Comité s'interroge au sujet de la recommandation (ligne 93, ONGLET 4) qui énonce que « il faut déterminer les sujets (les observations) à exclure avant d'entreprendre l'analyse statistique. »

Idéalement, on doit les déterminer avant d'entreprendre n'importe quelle analyse (c'est-à-dire, analytique ou statistique).

<La façon d'établir un protocole doit comporter des filtres permettant d'inclure ou d'exclure des sujets en fonction des caractéristiques de base et non pas en fonction de ce qui s'est produit au cours de l'étude.

<On doit fixer les conditions d'exclusion avant le début d'une étude (*a priori*), par exemple, si une femme devient enceinte après le début de l'étude, il ne s'agit pas d'une violation du protocole; les conditions doivent être réalistes. Des conditions imprévues pourraient constituer une raison logique et valable d'éliminer les valeurs aberrantes, à la condition de ne pas trahir le principe de l'intention de traiter.

<L'exclusion se justifie nécessairement par des raisons logiques et qui se défendent scientifiquement.

<On signale que les normes se fondent sur une analyse paramétrique et que les tests statistiques sont liés aux hypothèses de normalité.

<On ne doit pas accepter une étude sur la base de :

- pseudo-conclusions
- l'extraction des données
- raisons illégitimes

<Le promoteur du médicament doit pouvoir prouver qu'il s'agit de l'effet d'une formulation ou d'un événement matériel survenant un jour quelconque.

<La reprise de l'essai ne se justifie que sur la base de facteurs autres que « de mauvais résultats observables ».

<La reprise de l'essai est permise seulement pour exclure une interaction potentielle « sujet - formule ».

Les membres du comité résument les délibérations susmentionnées au moyen des critères d'exclusion suivants :

### **Élimination des sujets**

1. La justification d'exclure des sujets sur la seule base statistique est inacceptable.
2. L'exclusion de sujets est permise quand il y a violation de protocole (énoncé *a priori*), à la condition que la ou les raisons de l'élimination se justifient médicalement et/ou scientifiquement et que pas plus de 5 % des sujets au total soient exclus.
3. Un incident imprévu comme une courbe insuffisamment caractérisée (définie ailleurs) ou un incident médical grave s'est produit.

Exigence -- Pour pouvoir exclure un sujet pour les raisons susmentionnées, la décision doit en avoir été prise avant d'entreprendre l'analyse (analytique ou statistique). Il faut en donner les causes sous-jacentes probables (médicalement et/ou scientifiquement justifiées) et ne pas exclure plus de 5 % des sujets au total.

Les délibérations reprennent et portent sur d'autres questions :

<Un promoteur pourrait inclure d'autres sujets afin de compenser pour ceux qu'il a fallu exclure. Ces personnes auraient été soumises aux mêmes conditions et délais que le premier ensemble afin d'être observées, mais les données du promoteur devront être scrutées avant qu'on acquiesce à la décision de les remplacer.

<Si les sujets ne parviennent pas au terme de l'étude et que les échantillons ne sont pas analysés, on pourrait alors les exclure dans la mesure où on considère qu'il s'agit d'une exclusion au stade préalable à l'analyse. La limite de l'exclusion maximale fixée à 5 % pourrait ne pas englober ces exclusions au stade préalable à l'analyse. Quand l'analyse débute, alors tous les sujets doivent être inclus et la limite de l'exclusion maximale de 5 % s'applique.

<Voici quelles **pourraient** être certaines raisons valables d'exclure des sujets :

- les prélèvements sanguins du dépistage préliminaire (avant la dose) démontrent une concentration du médicament;
- interférence analytique, par exemple, une substance concomitante;
- un état de maladie capable d'influer sur l'absorption, (par exemple, un cancer gastro-intestinal en évolution ou des migraines qui pourraient faire obstacle à l'absorption) qui se produit au cours du deuxième volet de l'épreuve;
- le sujet vomit.

<En principe, le rappel et le fait de soumettre les sujets à de nouveaux tests sont jugés inacceptables. Une telle pratique soulève des questions concernant l'analyse statistique de telles données et elle n'explique pas les observations potentielles causées par des unités posologiques erronées. À ne pas confondre avec la pratique d'analyser les échantillons une seconde fois au cours de la portion de l'étude consacrée à l'analyse.

**Recommandation :** *Les membres du CCE souhaitent réétudier à la prochaine réunion la question du rappel des sujets et de leur faire subir un nouveau test, à la lumière de données supplémentaires en provenance des États-Unis ou de la position européenne sur la question.*

#### **POINT 7 - Médicaments à dose critique**

N. Pound fait un exposé sur une question qui a déjà été abordée à la réunion de mars 2001 sous le titre de Médicaments à marge thérapeutique étroite. SC souhaite que soient adoptées les recommandations du CCE concernant l'ajout à cette catégorie de médicaments à haute toxicité et que cette dernière soit redésignée Médicaments à dose critique; SC souhaite également obtenir des commentaires sur la nouvelle version de la directive (ONGLET 5) concernant cette question. Les membres du CCE seraient également invités à participer à la révision et à la mise à jour de la liste courante des médicaments à marge thérapeutique étroite afin d'y inclure les produits pharmaceutiques toxiques.

**Recommandation :** *À l'unanimité, les membres du CCE conviennent de réunir en une catégorie désignée Médicaments à dose critique les médicaments à marge thérapeutique étroite et les produits pharmaceutiques toxiques.*

Le premier filtre des médicaments critiques est « la dose et la concentration qui causent des effets marqués. » La liste suivante s'inspire des délibérations du Comité :

#### **Facteurs à prendre en compte lors de l'intégration de médicaments à la liste des médicaments à dose critique<sup>1</sup>:**

- des effets nocifs graves en fonction de la dose surviennent à proximité de la plage posologique**
- marge thérapeutique ou de tolérance étroite**

---

<sup>1</sup>Reference à [Am J Kidney Dis 1999 Feb;33\(2\):389-97](#) (établissement de la liste)

- exigence concernant le suivi de la concentration sanguine afin de contrôler et d'individualiser le traitement; il s'agit de la norme en matière de traitement ou de la condition normale d'utilisation
- la posologie en fonction du poids corporel ou d'autres exigences posologiques fortement individualisées
- conséquences cliniques graves d'un surdosage (toxicité) ou d'un sous-dosage (absence d'effet)
- rapport fortement pentu entre la réaction et la dose en terme d'efficacité et/ou de toxicité ou des deux.

Le président cite un exemple (le Disopyramide) pour illustrer les manifestations et le processus nécessaires pour déterminer si un médicament se situe dans la catégorie des « médicaments à dose critique ».

**Recommandations :** *Les membres conviennent de la définition révisée suivante des médicaments critiques (les lignes 6 à 8, ONGLET 5) exposés dans le document portant sur la nouvelle version de la directive, à savoir :*

**« Par médicaments à dose critique, on entend les médicaments où des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent, en raison de la dose et de la concentration, des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves pouvant devenir persistants, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger. » [Traduction]**

(Le président demande aux membres du Comité comment ils souhaitent procéder pour réviser la liste actuelle. Les membres conviennent qu'ils apporteront leur concours, mais la forme de leur contribution n'est pas arrêtée. On propose de modifier le titre de la liste et d'adopter « Exemples de médicaments à dose critique ».

#### **POINT 9 - Critères de bioéquivalence des comprimés de Lévothyroxine**

Dans son exposé, N. Pound demande aux membres du CCE de se prononcer sur les critères de bioéquivalence exigés relativement aux formes posologiques orales solides de sodium de lévothyroxine. En outre, G. Condran fait le point sur le contexte historique de la stabilité et de la possibilité de reproduire des comprimés de sodium de lévothyroxine commercialisés au Canada comparativement aux préoccupations qu'avaient fait naître ces questions concernant les produits commercialisés aux États-Unis.

SC a sur le sujet une liste particulière de questions auxquelles le Comité répond :

1. Quel serait le produit de référence canadien approprié : Eltroxin et/ou Synthroid ou une solution à administrer par voie orale?

**Il est établi qu'Eltroxin et Synthroid sont interchangeables dans certaines provinces. Les membres du Comité conviennent que, par mesure de commodité, les comparaisons devraient se faire avec une des formes solides (les comprimés) plutôt qu'avec une forme en solution. Cela est particulièrement important si les études de bioéquivalence doivent servir de base lors des décisions sur l'interchangeabilité entre les provinces.**

2. Le Lévothyroxine est-il un médicament à marge thérapeutique étroite? Dans l'affirmative, il s'ensuit probablement que les critères des « médicaments critiques » s'appliqueront.

**En l'absence d'une preuve péremptoire, le Comité n'estime pas qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.**

3. Ces critères devraient-ils s'appliquer au métabolite T<sub>3</sub>?

**Non. On peut considérer T<sub>4</sub> comme un prodrogue associé à un métabolisme lent jusqu'à T<sub>3</sub>. T<sub>4</sub> constitue également la fraction absorbée (contrairement à T<sub>3</sub>) et il se mesure dans le plasma. Il est par conséquent futile de mesurer le métabolite.**

4. Est-il approprié d'approuver onze concentrations proportionnelles d'un point de vue pharmaceutique sur la foi d'études effectuées sur une seule concentration (de préférence, la plus forte)?

**Oui, si on a la preuve que toutes les concentrations sont formulées proportionnellement.**

5. L'organisme américain Food and Drug Administration (FDA) recommande une dose de 600 µg probablement pour supprimer et, par conséquent, pour atténuer l'interférence de la substance endogène T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub>. Est-ce approprié?

**On estime qu'une dose de 600 µg est appropriée.**

6. Les exigences actuelles de la DPT préconisent un échantillonnage aux 72 heures (la FDA énonce 48 heures). Peut-on considérer que la suppression des niveaux endogènes suffit pour obtenir des données significatives jusqu'à concurrence de (seulement?) 48 heures? 72 heures?

**72 heures est conforme à la pratique actuelle de la DPT concernant les médicaments ayant une demi-vie longue; toutefois, on estime que 48 heures suffisent. Cette question sera reprise lors des prochaines discussions sur les médicaments à demi-vies longues.**

▪ **POINT 11 - Médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire**

À l'occasion de son exposé, N. Pound demande aux membres du CCE de prendre position sur le nombre minimal et sur le type d'études de biodisponibilité comparatives nécessaires de même que sur les normes à respecter afin d'établir la bioéquivalence des médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire. L'ONGLET 6 comprend la version provisoire de la directive.

Cette fois encore, on recourt au format questions et réponses :

1. Pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire, faut-il prévoir en matière de bioéquivalence des exigences plus rigoureuses que pour les médicaments « simples »?

**Non, les mêmes normes que celles qui sont exigées pour les médicaments simples s'appliquent.**

2. Est-il nécessaire de procéder à des études concernant les doses uniques administrées à la fois à des sujets à jeun et non à jeun?

**Une étude sur un sujet non à jeun serait nécessaire quand la non-linéarité est liée à un processus à capacité limitée comme l'absorption et/ou le métabolisme pré-systémique. Les aliments peuvent influencer sur le taux de désintégration/de dissolution du médicament, ce qui influencerait en retour sur le taux de disponibilité du médicament au site d'absorption à capacité limitée ou au site métabolique pré-systémique, ce qui influencerait sur les concentrations observées.**

3. Les critères de bioéquivalence devraient-ils être les mêmes que les sujets soient à jeun ou non?

**Oui.**

4. Comment devrait-on définir les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire? (Quel degré de non-linéarité considère-t-on comme étant significatif?)

**Les valeurs de la surface sous la courbe de concentration de la dose normalisée présentant un écart de 25 % ou plus (hausse ou baisse) sont réputés non linéaires. Ce critère vaut pour toute la gamme des posologies simples cliniquement recommandées en pratique.**

**Recommandation :** *Le CCE propose de modifier le libellé de la directive, page (v), section i) ONGLET 6 qui se lit maintenant comme il suit :*

« Relativement aux médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire dans la gamme des unités posologiques unitaires des concentrations approuvées qui donnent lieu à des **hausse plus fortes que les hausses proportionnelles dans la surface sous la courbe de**

**concentration** à mesure que la dose augmente, les études comparatives de biodisponibilité doivent être effectuées au moins sur la concentration la plus **forte**. » [Traduction]

*Proposition : substituer à la formulation « concentration la plus forte » la « dose (courante) la plus élevée selon l'étiquette ».*

▪ **POINT 14 - Exigences concernant l'administration d'aliments en vue d'études comparatives de biodisponibilité**

N. Pound fait un exposé sur la nécessité de définir des protocoles appropriés concernant l'administration d'aliments en vue d'études comparatives de biodisponibilité entreprises pour démontrer la bioéquivalence de deux formes posologiques orales. Un résumé analytique de la question et la version provisoire de la directive sont intégrés à l'ONGLET 7 de la trousse d'information.

Voici les questions posées par les membres du CCE :

Les études de bioéquivalence devraient-elles toujours se dérouler dans des conditions de jeûne si tant est que cela soit possible? Dans l'affirmative, existe-t-il des situations où il convient de renoncer à l'étude dans des conditions de jeûne?

**La formulation des monographies est importante pour déterminer si les études à jeun et non à jeun sont nécessaires. S'agissant de produits simples, on exige généralement des études à jeun. On accepte la formulation de la section 5.1 de la directive (page 2) ONGLET 7 (Produits à libération immédiate présentant des caractéristiques pharmacocinétiques simples), [Traduction] à savoir :**

**« On reconnaît qu'en certains cas très rares, une étude comparative de biodisponibilité effectuée dans des conditions de jeûne peut être écartée en raison de la très faible ou de la très variable absorption d'un ingrédient actif en l'absence d'aliments ou du développement d'une grave perturbation gastrique quand la posologie survient dans des conditions de jeûne. Dans de telles situations, quand l'étiquetage canadien convenu du produit de référence indique que le produit ne s'administre qu'avec des aliments, il est peut-être possible de justifier scientifiquement le fait de procéder à une étude comparative en matière de biodisponibilité sur des sujets non à jeun au lieu de l'étude standard sur un sujet à jeun. » [Traduction]**

**Recommandation :** *En règle générale, la bioéquivalence se détermine autant que possible à l'état de jeûne. S'il est impossible d'effectuer une étude à l'état de jeûne en raison de perturbations gastro-intestinales, un repas à faible teneur en gras (ce qui est défini ailleurs) pourrait constituer un compromis acceptable. Si l'étiquette précise « l'administration d'aliments est obligatoire », alors le Comité estime qu'une étude sur un sujet non à jeun s'impose; il serait acceptable de substituer une étude dans des conditions d'une faible teneur en gras à une étude réalisée dans des conditions de jeûne.*

*Le CCE estime également que les critères de bioéquivalence doivent être les mêmes, que les études s'effectuent dans des conditions de jeûne ou non.*

On fait état de la version provisoire d'une directive de 1997 de la Food and Drug Administration (FDA) sur l'effet des aliments. Ce document préconise d'examiner d'autres facteurs, comme la solubilité et la perméabilité, si on observe qu'un excipient agit sur l'absorption.

▪ **POINT 16 - Présentations abrégées des drogues nouvelles en vue d'une mise en marché subséquente pour les produits pharmaceutiques à action topique dermatologiques, ophtalmiques, otiques et nasaux.**

Deux exposés portent sur cette question. Le premier, de N. Pound, permet de présenter la demande d'orientation dont le CCE est saisi concernant les données nécessaires pour évaluer la bioéquivalence des produits pharmaceutiques à action topique dermatologiques, ophtalmiques, otiques et nasaux.

Lors du second exposé, G. Condran saisit le comité des deux propositions suivantes concernant les exigences relatives à la mise en marché subséquente de solutions à action topique :  
(les numéros se rapportent à la section correspondante du document de la directive) ONGLET 9

2a) Il faut produire une comparaison quantitative et qualitative des ingrédients non médicinaux présents dans le nouveau produit et dans le produit de référence canadien. **[Traduction]**

Proposition : La quantité/concentration des ingrédients inactifs devrait être essentiellement la même, (par exemple, chacune se situant dans un intervalle de  $\pm 5\%$  du produit de référence canadien.) {Sauf les activateurs de pénétration}.

**Recommandation :** *Le comité tolère un écart de  $\pm 5\%$  du contenu figurant sur l'étiquette et déclare que des tolérances plus strictes constituent une exigence probable pour les activateurs de pénétration; ces derniers doivent être clairement identifiés.*

2c) Les propriétés physico-chimiques peuvent inclure le pH, le pouvoir tampon, la tonicité, la viscosité et la tension superficielle, mais elles n'y sont pas limitées. **[Traduction]**

Proposition : Devrait-on fixer des critères concernant l'étude comparative des propriétés physico-chimiques (p. ex., la viscosité ou la taille des gouttes)? Quelle est la tolérance acceptable?

**Recommandation :** *Les membres du Comité estiment qu'il faudrait établir des critères raisonnables et des limites de tolérance pour l'étude comparative des propriétés physico-chimiques. Lors de la détermination de limites de tolérance, on doit tenir compte du paramètre particulier (par exemple, la viscosité, la tension superficielle, etc.) de même que des tolérances que permet le fabricant. En outre, on signale que le contenant ou le mode d'administration peut se révéler très important (p. ex., pour que la taille des gouttes soit comparable, etc.); par conséquent, ces aspects doivent être les mêmes que ceux du produit de référence.*

▪ **POINT 17 - Exemption à l'égard des études de biodisponibilité comparatives pour les solutions pharmaceutiques à libération nasale ayant une action thérapeutique systémique**

Dans son exposé, N. Pound présente la question aux membres du CCE. SC souhaite trouver une orientation dans la définition des conditions exigées et des facteurs à prendre en compte lors de la justification d'une exemption à l'égard des études de biodisponibilité comparatives/les études cliniques portant sur les solutions à libération nasale ayant une action thérapeutique systémique.

**Recommandation :** *Le Comité souligne l'importance de bien préciser quels sont les ingrédients présents dans de tels produits. Les membres conviennent qu'une exemption est recevable pour les solutions aqueuses simples (sans épaississants ni surfactants, etc. tels qu'ils sont définis dans le groupe 1 des médicaments simples). Fondamentalement, cela fait référence au médicament dans une solution aqueuse contenant seulement des tampons. Les solutions doivent être essentiellement similaires.*

*Les membres du Comité estiment qu'il pourrait être justifié de préciser la définition d'une simple solution vraie et, par conséquent, la description du médicament (la solution).*

▪ **POINT 18 - Examen de la Partie C.08.001.1(b) du Règlement sur les aliments et drogues : DÉSIGNATION D'UN PRODUIT DE RÉFÉRENCE CANADIEN**

À l'occasion d'un exposé, N. Pound explique l'article C.08.001.1 du *Règlement*, lequel définit un produit de référence canadien. SC entend recommander la modification des alinéas (b) et (c) afin de changer les critères devant permettre de désigner un produit pouvant être utilisé aux termes du présent article.

On se préoccupe de la nécessité de faire en sorte que les produits génériques soient comparés à un seul et même produit de référence au Canada (soit, un même dénominateur commun). Dans une perspective provinciale, le besoin de faire preuve de cohérence est clair, car on considère généralement que les produits génériques sont interchangeables s'ils ont été désignés comme étant bioéquivalents par rapport au même produit de référence. Le produit de référence canadien est habituellement le produit innovateur. Toutefois, si le produit innovateur n'est plus disponible, le produit de référence canadien pourrait être le premier produit générique, le principal produit générique sur le marché ou un produit faisant l'objet d'un accord de concession réciproque de licence avec l'innovateur.

Il y a problème quand le produit de référence canadien n'est plus disponible. En l'absence d'un produit de référence canadien, le Règlement prévoit des dispositions permettant de choisir un autre produit de référence; toutefois, on doit signaler que cette possibilité a été hâtée par une poursuite judiciaire. En pratique, le recours à un produit de référence non canadien pose problème en raison de la difficulté qu'a la DPT de vérifier si un produit de référence étranger a été fabriqué selon des normes comparables à celles que prescrit le Canada ou si l'homologation du produit étranger a été accordée dans un pays au régime de réglementation duquel le Canada pourrait souscrire. On signale également que, dans la perspective de l'après-commercialisation, la DPT disposerait de données sur le produit de référence canadien pendant tout le cycle de vie du produit tandis qu'elle ne posséderait pas de semblables données sur un produit étranger.

L'utilisation d'un produit de référence acheté au Canada est essentielle lors de l'évaluation de l'acceptabilité d'un produit générique dans le cadre d'un formulaire provincial.

Par l'élaboration de son document technique commun, la Conférence internationale sur l'harmonisation évolue vers l'acceptation d'examen étrangers, mais elle n'en est pas encore là.

Le Comité est parvenu à la conclusion suivante :

**Recommandation :** *Le produit de référence doit toujours être le produit de référence canadien (innovateur), à moins qu'il ne soit plus disponible sur le marché canadien. Le produit de référence pourrait devenir un produit générique, **acheté au Canada**, comme le premier produit générique, le principal produit générique sur le marché ou un produit ayant fait l'objet d'un accord réciproque de licence avec l'innovateur. (On tiendrait pour acquis que le produit utilisé est l'objet d'un avis de conformité). Le produit de référence ainsi désigné sert toujours par la suite à garantir que tous les produits génériques sont comparés au même produit de référence.*

' **POINT 21 - Validation des méthodes de bioanalyse**

N. Pound fait un exposé à l'occasion duquel il sollicite l'opinion des membres du CCE sur le retrait de l'actuelle exigence portant que 15 % des échantillons cliniques (de rigueur) doivent être sélectionnés au hasard et faire de nouveau l'objet d'une analyse dans le cas d'analyses uniques.

**Recommandation :** *Les membres du Comité conviennent à l'unanimité de la proposition de retirer l'exigence de 15 % des échantillons cliniques.*

S'ensuit une brève discussion sur la question de la taille des échantillons (n) lors d'un nouvel échantillonnage.

' **POINT 22 - Propositions de points à aborder lors de la prochaine réunion/questions administratives/mot de la fin**

<À mesure que les questions relatives à la présente séance se règlent, on expédiera par courriel les documents aux membres du Comité pour qu'ils les approuvent et, à moins qu'ils expriment des préoccupations, il n'y aura pas d'autres délibérations.

<Les membres du Comité doivent signifier leur accord dans les sept jours ouvrables suivant la réception des documents.

<Si des questions font l'objet de commentaires ou de préoccupations, les membres du comité en seront avisés avant la prochaine réunion et les discussions pourront reprendre.

<Si des délibérations s'imposent, on propose de recourir aux téléconférences comme moyen possible de régler certaines questions avant la prochaine réunion.

▪ **POINT 23 - Date de la prochaine réunion et levée de la séance**

La séance est levée.

Il est proposé que la prochaine réunion ait lieu en avril ou en mai 2002.

Rédigé par : M. Davis