

## COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE SUR LA BIODISPONIBILITÉ ET LA BIOÉQUIVALENCE

### COMPTE RENDU DES DÉLIBÉRATIONS

Téléconférence

6 novembre 2003

Note de la Direction des produits thérapeutiques : Les exigences actuelles en bioéquivalence demeurent en vigueur jusqu'à ce que les recommandations finales soient formulées et que la politique soit élaborée et publiée.

**Membres du Comité présents :** Dr J. Thiessen (président), Dr R. Herman, Dr F. Jamali, Dr R. Nair, Dre E. Palylyk-Colwell, Dr W. Racz, Dr K. Renton, Dr W. Riggs, Dr D. Sitar, Dre F. Varin, M. S. Walker

**Absents :** Dr A. Donner

**Membres du groupe de travail du Comité consultatif scientifique de Santé Canada (SC) :** M.M. Bernard (BMOSR), L. Carter (PECAS), L. Cockell (DEB), M. Davis (agent du Secrétariat du CCS, BP), E. Ormsby (BP), C. Pereira (Conseiller scientifique du CCS-BB, BP), C. Simon (DEB)

**Observateurs de SC :** L-N Cui (DEB), C. Ficker (DEB), J. Gordon (DEB), A. Makinde (DEB), S. Stojdl (DEB), A. Tam (DEB), P. Wielowieyski (DEB)

Abréviations des termes utilisés dans ce document (directions, bureaux, divisions, etc.) :

BB	=	Biodisponibilité et bioéquivalence
BD	=	Biodisponibilité
BE	=	Bioéquivalence
BMOSR	=	Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction
BP	=	Bureau de la politique
CCS	=	Comité consultatif scientifique
DEB	=	Division de l'évaluation biopharmaceutique (BSP)
DGPSA	=	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPT	=	Direction des produits thérapeutiques
PECAS	=	Programme des essais cliniques et d'accès spécial
SC	=	Santé Canada

Lors de cette téléconférence, on a discuté principalement d'un énoncé de politique provisoire sur l'utilisation des données sur les métabolites dans les études de bioéquivalence, et des questions connexes posées par SC aux membres du CCS. Ce document résume les résultats et les consensus atteints par les membres.

! **Point 1 - Mot d'ouverture (Jake Thiessen)**

! **Point 2 - Présentation des questions de SC (Eric Ormsby)**

Présentation de la politique provisoire. Elle correspond à la pratique actuelle, même si aucune politique sur l'utilisation des données sur les métabolites dans les études de bioéquivalence n'a été publiée jusqu'à présent. Certains énoncés des directives actuelles ne sont pas clairs. Plusieurs questions doivent être résolues.

! **Point 3 - Délibération (Jake Thiessen)**

Avant toute délibération sur la politique provisoire et les questions soulevées par la DPT, le président invite les participants à formuler des commentaires sur la question. Voici quelques-uns des commentaires.

- Avec des médicaments instables comme l'acide acétylsalicylique, il peut être nécessaire de mesurer le métabolite ou produit de dégradation, dans ce cas l'acide salicylique.
- Le composé d'origine demeure la meilleure option lorsqu'il peut être mesuré (même s'il s'agit d'un promédicament).
- La mesure du composé d'origine peut poser un problème lorsque le médicament a une demi-vie très courte et que ses concentrations sont trop faibles pour que la mesure soit fiable.
- L'utilisation des données sur les métabolites peut être acceptable lorsqu'elle réduit la variabilité dans le cas des médicaments à haute variabilité, c'est-à-dire qu'elle peut améliorer la qualité des évaluations de bioéquivalence.
- Si le composé d'origine peut être évalué de façon satisfaisante, on devrait opter pour cette solution.

! **Point 4 - Recommandations finales (Jake Thiessen)**

- i) *Que veut-on dire par « mesurable de façon fiable »? Cette question comprend la question de durée (par exemple, si les concentrations du composé d'origine peuvent être mesurées pendant seulement deux heures, est-ce suffisant?).*

Aucun consensus n'est atteint sur la définition de « fiable » dans ce contexte. On suggère que les entreprises qui soutiennent qu'un médicament n'est pas mesurable de façon fiable fournissent une justification acceptable.

On suggère que la méthode d'analyse utilisée couvre 80 % de la surface sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini (SSCI) prévue selon les données publiées.

La méthode doit permettre d'obtenir les profils de concentration et de temps du médicament qui permettent de faire un calcul valide de mesures de bioéquivalence et de paramètres cinétiques appropriés.

On doit utiliser la technologie de pointe lorsque cela est possible. Les anciennes méthodes pourraient être utilisées lorsqu'elles répondent aux besoins de l'évaluation de la bioéquivalence.

ii) *Que faire lorsqu'on doit mener des études sur les concentrations élevées et faibles, lorsqu'il est possible de mesurer le composé d'origine avec la forte dose, mais non avec la faible dose? Peut-on utiliser le composé dans un cas et le métabolite dans l'autre?*

Il est acceptable d'utiliser le composé avec la forte dose et le métabolite avec la faible dose si le composé ne peut être mesuré de façon fiable avec la faible dose.

On réaffirme que la substance à analyser doit être établie *a priori*.

iii) *Dans quelles circonstances, s'il y en a, pourrait-on utiliser les données sur le métabolite même s'il est possible de mesurer les concentrations du composé d'origine?*

On ne se penche pas directement sur cette question. Toutefois, d'après la discussion, on peut conclure qu'une justification *a priori* acceptable de l'utilisation de données sur le métabolite plutôt que sur le composé d'origine pourrait être fournie, même si le composé d'origine est mesurable. Par exemple, les concentrations du composé d'origine peuvent être mesurables mais quand même trop faibles pour permettre de faire un calcul valide de mesures de bioéquivalence et de paramètres cinétiques appropriés.

iv) *Lorsqu'on prévoit utiliser les données sur le métabolite, le métabolite doit-il être actif? Si oui, pourquoi?*

Il n'est pas nécessaire que le métabolite soit actif. Ce doit être un métabolite primaire (première étape) et principal. De plus, s'il faut choisir entre deux métabolites primaires, l'un étant le précurseur d'une espèce active et l'autre non, n'importe lequel des deux métabolites peut être utilisé.

v) *Lorsqu'on prévoit utiliser les données sur le métabolite, le métabolite doit-il être un métabolite principal? (Si oui, qu'entend-t-on par « principal »?) Peut-on utiliser un métabolite primaire?*

Tous les métabolites primaires (première étape) peuvent être utilisés. Un métabolite principal (dont la quantité est la plus importante) devrait être plus facile à mesurer et donner les résultats les plus fiables lors de tests visant à déterminer les différences entre les produits.

- vi) *Que faire lorsque les deux types de données (composé et métabolite) sont fournis, mais que le protocole ne spécifie pas lequel doit être utilisé pour l'évaluation de la bioéquivalence?*

Si l'utilisation des données sur le métabolite n'a pas été justifiée *a priori* et mentionnée clairement dans le protocole, on doit utiliser les données sur le composé d'origine.

- vii) *Est-ce nécessaire, dans certains cas, de se servir des DEUX types de données pour évaluer la BE? Par exemple, un auteur avance qu'il est important d'avoir un bon ratio « composé-métabolite » lors de l'évaluation de la BE de l'amiodarone.*

Les membres du Comité ne se penchent pas directement sur cette question. Toutefois, aucun motif valable ne ressort des discussions quant à l'utilisation des deux types de données pour l'évaluation de la bioéquivalence.

Le Comité approuve l'énoncé de politique provisoire, avec l'exception suivante :

Au troisième paragraphe, la phrase

« L'utilisation du composé d'origine ou d'un métabolite doit être clairement énoncée, *a priori*, dans l'objectif de l'étude tel qu'il est énoncé dans le protocole de l'étude. »

doit être remplacée par

« L'utilisation d'un métabolite plutôt que du composé d'origine doit être clairement énoncée, *a priori*, dans l'objectif de l'étude tel qu'il est énoncé dans le protocole de l'étude. »

#### **! Point 5 - Annonces/prochaine réunion (Eric Ormsby)**

On tente actuellement d'organiser une réunion du CCS ainsi qu'un atelier pour des intervenants qui se tiendraient en juin 2004. Les sujets de la réunion n'ont pas encore été déterminés.

#### **! Point 6 - Levée de la réunion (Jake Thiessen) 15 h 05**

Rédigé par : Marilyn Davis et Conrad Pereira (2004-01-28)