

COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE SUR LA BIODISPONIBILITÉ ET LA BIOÉQUIVALENCE

Note de la Direction des produits thérapeutiques : jusqu'à ce que des recommandations finales soient faites et qu'une politique soit élaborée et publiée, les exigences de bioéquivalence en vigueur restent telles quelles.

COMPTE RENDU DES DÉLIBÉRATIONS

3 et 4 juin 2004

Membres du comité présents : D^r J. Thiessen (président), D^r A. Donner, D^r R. Herman, D^r F. Jamali, D^r R. Nair, D^{re} E. Palylyk-Colwell, D^r W. Racz, D^r K. Renton, M. S. Walker

Absents : D^r D. Sitar

Conférenciers : M. J.S. Brunet (Algorithme-Pharma), D^{re} B. Davit (US Food & Drug Administration), D^r L. Endrenyi (Université de Toronto), D^r M. Lefebvre (Algorithme-Pharma), D^r B. Malhotra (Pfizer), D^r I. McGilveray (Université d'Ottawa), M^{me} D. Potvin (MDS Pharma Services), D^r Y.C. Tsang (Apotex)

Personnel de SC : M. Cardinal (BP), M. Chaine (BP*), L. Cockell (DEB*), L.-N. Cui (DEB), M. Davis (agente de secrétariat du CCS, BP*), C. Ficker (DEB), J. Gordon (DEB), R. Il (BP), A. Makinde (DEB), A. Melnyk (DEB), A. Naperstkow (BSP), C. Njue (DPBTG), E. Ormsby (BP), C. Pereira (coordonnateur CCS-BB, BP), J. Rose (BP), F. Shi (BP), C. Simon (DEB), S. Stojdl (DEB), S. Sultan (BP), A. Tam (DEB), M. Walsh (DPBTG), P. Wielowieyski (DEB), Y. Yu (BP)

*Abréviations des directions, bureaux et divisions de Santé Canada et d'autres termes utilisés dans le présent compte rendu :

BP	=	Bureau de la politique
BSP	=	Bureau des sciences pharmaceutiques
DEB	=	Division de l'évaluation biopharmaceutique (BSP)
DPBTG	=	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPT	=	Direction des produits thérapeutiques
SC	=	Santé Canada
BB	=	Biodisponibilité et bioéquivalence
BD	=	Biodisponibilité
BE	=	Bioéquivalence
CCS-BB	=	Comité consultatif scientifique sur la biodisponibilité et la bioéquivalence
PC	=	Pharmacocinétique

La structure de cette formule d'atelier de deux jours visait à permettre une participation plus directe des intervenants et une plus grande transparence dans l'élaboration des politiques. Tous les intervenants ont été invités à assister à la première journée de l'atelier. Seulement deux questions ont été abordées afin de débattre à fond de chacune et de tenter de la régler. Des documents de travail exposant les enjeux de chaque question ont été distribués et affichés sur le site Web de Santé Canada avant la réunion.

Le matin du premier jour, les conférenciers invités et les intervenants ont fait une série de courts exposés sur le premier thème (valeurs aberrantes). L'animateur a ensuite dirigé une discussion libre, permettant aux membres du CCS-BB, aux conférenciers invités, aux observateurs et aux membres de l'auditoire d'exprimer leur point de vue. On a répété le processus pour la deuxième question (études complémentaires).

Le deuxième jour, le CCS-BB a débattu les questions à huis clos avant de présenter ses recommandations finales à SC.

PREMIER JOUR - 3 juin 2004

****Des présentations PowerPoint sont disponibles sur demande (en anglais seulement) lorsque les titres sont suivis d'un double astérisque.****

➤ **Discours d'ouverture et ajustement de l'ordre du jour** (M. E. Ormsby)

L'animateur a ouvert l'atelier en expliquant le déroulement et les objectifs de cette réunion de deux jours.

➤ **POINT 2 - Mot de bienvenue, allocution du président** (D^r J. Thiessen)

Le président a souhaité la bienvenue à tous les participants et présenté les membres du Comité consultatif scientifique (CCS). Il a souligné que le moment était venu pour tous de partager leur point de vue et leur information et de poser toutes les questions pertinentes.

➤ **Progrès réalisés depuis le dernier atelier** (M. E. Ormsby)

On a annoncé que trois documents d'orientation ont été affichés sur le site Web de Santé Canada (SC) à l'égard des produits combinés, des métabolites et des études chez des sujets à jeun.

L'avancement des travaux concernant les médicaments à dose critique a suscité beaucoup d'intérêt. En date de la réunion, on avait rédigé une première version du document d'orientation et considérablement réduit la liste originale des médicaments joints. Le document sera publié aux fins de consultation et les intervenants devront soumettre une justification et des preuves exhaustives de la nécessité d'inscrire d'autres substances sur la liste.

Dans l'avenir, les lignes directrices A et B seront retravaillées, mais certaines questions statistiques doivent d'abord être réévaluées.

➤ **Exposé : Statistical issues in bioequivalence: Outliers and inadequate profiles**
(M. E. Ormsby) **
[Traduction] **Questions statistiques en bioéquivalence : valeurs aberrantes et profils inadéquats**

L'animateur a tracé la voie pour les exposés sur ce thème en cernant trois questions clés :

1. Préoccupations d'ordre réglementaire
2. Causes
3. Explication des valeurs aberrantes

➤ **Exposé : Why drug product failure is an unlikely source for an outlier result in a bioequivalence study** (M. A. Naperstkw) **
[Traduction] **Pourquoi il est peu probable que les produits pharmaceutiques de faible qualité causent des valeurs aberrantes dans une étude de bioéquivalence**

- **Exposé : Outlier detection in bioavailability/bioequivalence studies**
(D^{re} S. Sultan) **
[Traduction] **Détection de valeurs aberrantes dans les études de biodisponibilité/bioéquivalence**
- **Exposé : Impact of missing values in the concentration-time curve on the assessment of bioequivalence** (D^r Donner) **
[Traduction] **Répercussions de valeurs manquantes dans la courbe concentration-temps de l'évaluation de la bioéquivalence**
- **Exposé : Outliers and inadequate profiles: The FDA perspective**
(D^{re} B. Davit) **
[Traduction] **Valeurs aberrantes et profils inadéquats : Point de vue de la FDA**
- **Exposés des intervenants : Valeurs aberrantes et profils inadéquats**

D'autres exposés, d'une durée de 10 minutes chacun, ont été présentés sur ce thème par les intervenants suivants :

- ▶ **M^{me} D. Potvin** (MDS Pharma)
*Detection of outliers during the pharmacokinetic data assessment ***
[Traduction] *Détection de valeurs aberrantes durant l'évaluation des données pharmacocinétiques*
- ▶ **M. J.S. Brunet** (Algorithme Pharma)
*The impact of statistical outliers on the assessment of bioequivalence: A review of more than 400 crossover studies ***
[Traduction] *Impact des valeurs statistiquement aberrantes sur l'évaluation de la bioéquivalence : examen de plus de 400 études croisées*
- ▶ **D^r Y.C. Tsang** (Apotex, representing CGPA)
*The presence of outliers impairs the assessment of bioequivalence ***
[Traduction] *La présence de valeurs aberrantes nuit à l'évaluation de la bioéquivalence*
- ▶ **D^r B. Malhotra** (Pfizer)
*Adequate pharmacokinetic profiles and outlier data points: diagnosis, decision to include vs. exclude, and impact of study validity ***
[Traduction] *Profils pharmacocinétiques adéquats et points de données aberrants : diagnostic, décision d'inclure ou d'exclure et impact sur la validité de l'étude*
- **Discussion libre (valeurs aberrantes et profils inadéquats)**

Un nombre limité de questions portant sur ce thème ont été permises après chaque exposé. L'animateur a ensuite lancé une discussion générale sur le thème en demandant aux participants de se concentrer sur les trois points suivants :

1. Répétition des essais
2. Utilisation de métabolites
3. Autres analyses statistiques (p. ex. non paramétriques, robustes)

- **Exposé : Combining studies** (Mr. E. Ormsby) **
[Traduction] **Études combinées**

L'animateur a tracé la voie pour les exposés sur ce thème en cernant trois questions clés :

1. Utilisation d'études complémentaires
2. Utilisation de conceptions séquentielles
3. Comment combiner les études

- **Exposé : Statistical strategies to deal with combining information from studies to establish bioequivalence** (D^r R. Nair) **
[Traduction] **Stratégies statistiques pour traiter la question de la combinaison de données d'études pour établir la bioéquivalence**

- **Exposé : Group sequential design** (M^{me} J. Rose) **
[Traduction] **Conception séquentielle de groupe**

- **Exposé : Add-on studies: The FDA perspective** (D^{re} B. Davit) **
[Traduction] **Études complémentaires : Point de vue de la FDA**

- **Exposés des intervenants : Études complémentaires**

D'autres exposés, d'une durée de 10 minutes chacun, ont été présentés sur ce thème par les intervenants suivants :

- ▶ **M^{me} D. Potvin** (MDS Pharma)
*Should add-on group(s) be allowed in BA/BE studies and how? ***
[Traduction] *Est-ce que des groupes complémentaires devraient être permis dans les études de BA/BE? Si oui, de quelle manière?*
- ▶ **D^r M. Lefebvre** (Algorithme Pharma)
*Add-on studies: Scientific or regulatory purposes? ***
[Traduction] *Études complémentaires : fonction scientifique ou réglementaire?*
- ▶ **D^r I. McGilveray** (McGilveray Pharmacon Inc)
*Add-on studies: An opinion ***
[Traduction] *Études complémentaires : une opinion*
- ▶ **D^r L. Endrenyi** (Université de Toronto)
*Interim analysis of results: Group-sequential and add-on designs ***
[Traduction] *Analyse provisoire des résultats : Conceptions séquentielles de groupe et les études complémentaires*
- **Discussion libre (études complémentaires)**

Un nombre limité de questions portant sur ce thème ont été permises après chaque exposé. L'animateur a ensuite demandé s'il y avait d'autres questions générales concernant le thème.

➤ **Discussion libre sur d'autres thèmes en matière de BB**

On a proposé d'aborder les thèmes suivants dans l'avenir :

- ▶ Élaboration des lignes directrices relatives aux études PC sur de nouveaux médicaments;
quelle information doit figurer dans les monographies de produit?
caractéristiques non linéaires;
études alimentaires bien menées;
médicaments à dose critique (quels critères faut-il appliquer aux médicaments génériques?);
- ▶ Rapport C à terminer;
- ▶ Ébauche d'une nouvelle version de la ligne directrice A;
par exemple : essais en parallèle pour les 15 %, demi-vie, action rapide, etc.;
- ▶ Substances endogènes;
- ▶ Document d'orientation sur les résultats d'analyse d'urine;
- ▶ Variation entre les sujets;
- ▶ Médicaments à haute variabilité (nécessitent-ils une catégorie spéciale?);
- ▶ Produit de référence canadien (examen des lignes directrices relatives aux produits de référence étrangers);
- ▶ Métabolites (voir le document d'orientation tout juste publié sur le Web);
- ▶ Liste de référence pour les posologies de médicaments associés à un risque élevé d'effet indésirable;
la FDA a établi une liste des effets indésirables des médicaments (livre orange), qu'elle tient à jour en modifiant ses recommandations au besoin.

➤ **Levée de la séance du premier jour**

Le président a levé la séance en remerciant les conférenciers, la FDA et le personnel de SC pour leurs contributions de la journée.

Levée de la séance : 16 h 05

DEUXIÈME JOUR - 27 juin 2003

► Explication des résultats attendus de la deuxième journée

L'animateur a décrit le déroulement de la séance et expliqué les résultats attendus de la deuxième journée. Il a ensuite cédé la parole au président. Voici la liste des questions abordées et des conclusions tirées des discussions.

► Valeurs aberrantes et profils inadéquats

VALEURS ABERRANTES

► *Question* : Quelle est la probabilité qu'une observation extrême chez un ou plusieurs sujets soit due à une défaillance du produit (p. ex. une unité posologique n'a pas le même effet que les autres unités du même lot).

Santé Canada a donné un exposé sur les exigences en matière de données sur la qualité (chimie et fabrication) des produits pharmaceutiques.

► *Conclusion* : On s'est entendu pour dire que même s'il n'est pas possible d'écarter définitivement une défaillance du produit pour expliquer une valeur aberrante, il est peu probable qu'elle en soit la cause, étant donné les exigences actuelles concernant la qualité des produits.

► *Question* : Qu'est-ce qu'une valeur aberrante?

► *Conclusion* : On a discuté de différentes méthodes de détection statistique pour signaler les observations qui pourraient concerner une population autre que celle à l'étude. Cependant, on a convenu que les analyses statistiques ne permettaient pas à elles seules d'établir qu'une observation constitue une valeur aberrante et que, par conséquent, elles ne pouvaient être le seul motif sur lequel s'appuyer pour exclure une telle observation.

► *Question* : Quelle peut être la cause de la valeur aberrante?

► *Conclusion* : Si une explication clinique documentée et valide a été énoncée *a priori* dans le protocole pour expliquer les observations aberrantes potentielles (p. ex. le sujet a vomé après avoir pris la dose), les données concernant le sujet peuvent être exclues. Si aucune raison claire documentée n'est énoncée relativement à l'observation, celle-ci ne peut pas être exclue sans avoir fait l'objet d'une enquête approfondie.

► *Question* : Quelles sont les stratégies pratiques pour traiter les valeurs aberrantes?

► *Conclusion* : On a parlé de répéter les essais. Le comité était divisé sur cette stratégie et aucun consensus clair n'a pu être dégagé.

Neuf membres ont affirmé qu'ils étaient prêts à considérer la répétition des essais sur les sujets qui obtenaient des résultats aberrants. Cela étant dit, des sujets témoins du même groupe (p. ex. 20 %) devraient aussi faire l'objet de nouveaux essais. Si les résultats d'un sujet au nouvel essai se situent dans l'intervalle des résultats de l'échantillon de départ, les données originales sur ce sujet peuvent être considérées comme anormales et être exclues. Inversement, si les nouveaux résultats du sujet sont similaires à ses premiers résultats, les données originales doivent être conservées. On n'a pas établi de consensus sur le degré de similitude nécessaire entre les résultats, mais en aucun cas les résultats des nouveaux essais ne doivent être pris en considération dans une analyse de bioéquivalence. Les critères de sélection des sujets à soumettre à de nouveaux essais doivent être définis *a priori*.

Trois membres ont rejeté la répétition des essais sous prétexte que cette méthode introduirait un biais inacceptable. Un de trois membres a suggéré d'exclure l'étude de départ si les normes de bioéquivalence n'étaient pas satisfaites et de procéder à une nouvelle étude. On n'a toutefois pas atteint de consensus sur le sort réservé aux résultats de l'étude de départ si une deuxième étude est nécessaire. On a proposé que les résultats de l'étude de départ ne pouvaient pas être simplement éliminés et que les deux études devraient être combinées. Il est toutefois peu probable que des études combinées satisfieraient aux essais de conformité si elles présentent des valeurs aberrantes. D'autres méthodes de combinaison des résultats pourraient permettre de régler ce problème.

► *Question* : Si on accepte la répétition des essais, est-ce que tous les sujets considérés comme des cas aberrants potentiels devraient se soumettre à de nouveaux essais, peu importe que l'étude satisfasse ou non aux normes de bioéquivalence?

► *Conclusion* : À vrai dire, toutes les règles concernant les valeurs aberrantes devrait être respectées et appliquées uniformément avant l'analyse de bioéquivalence. À long terme, si seuls les cas aberrants d'études « échouées » font l'objet de nouveaux tests, on risque d'introduire un biais. Cependant, il pourrait ne pas être pratique d'exiger que les cas aberrants soient soumis à de nouveaux essais si l'étude satisfait aux critères de bioéquivalence.

► *Question* : A-t-on envisagé l'utilisation d'autres méthodes statistiques (p. ex. non paramétriques, robustes)?

► *Conclusion* : L'utilisation d'une méthode d'analyse statistique non paramétrique est acceptable seulement si elle est clairement décrite et justifiée *a priori*. Il n'est pas acceptable de recourir à une telle méthode seulement si on relève une valeur aberrante qui pourrait faire en sorte que l'étude ne satisfait pas aux critères de bioéquivalence.

PROFILS INADÉQUATS

► *Question* : Qu'est-ce qui caractérise une courbe concentration-temps inadéquate?

► *Conclusion* : S'il n'y a aucune ou qu'une seule concentration mesurable, le profil est inadéquat. Si on observe deux concentrations mesurables consécutives et que la seconde est moins élevée que la première, il est possible d'estimer les paramètres C_{\max} et SSC_T . Bien que ces estimations de C_{\max} et de SSC_T ne soient pas idéales, le profil devrait tout de même être considéré dans l'analyse.

On n'a dégagé aucun consensus sur le traitement des profils inadéquats (c.-à-d. si ces profils devraient ou non être simplement exclus de l'analyse).

► Études complémentaires

► *Question* : Actuellement, ce qu'il est convenu d'appeler le risque pour les consommateurs, statistiquement parlant, est légèrement supérieur à 5 % lorsqu'une étude complémentaire est effectuée (et combinée avec l'étude originale).

► *Conclusion* : Les essais de conformité ne semblent pas offrir une protection suffisante. Pour assurer la conformité, la valeur p globale doit être maintenue à 0,05. On a discuté d'une variété de méthodes pour y parvenir. Les études complémentaires devraient être permises, pourvu qu'elles soient énoncées à l'avance dans le protocole et qu'une correction statistique appropriée soit faite en vue des comparaisons multiples des données.

► *Question* : Est-ce que la première étude pourrait être exclue si la deuxième étude satisfait aux critères de bioéquivalence?

► *Conclusion* : Seul un membre était prêt à éliminer les résultats de la première étude.

- ▶ *Question* : Peut-on utiliser une conception séquentielle de groupe dans les études de bioéquivalence?
- ▶ *Conclusion* : Une conception séquentielle de groupe est acceptable si elle est justifiée et décrite *a priori*. Cependant, les participants considéraient que cette stratégie ne présentait pas d'avantages notables par rapport aux études complémentaires.

Comme aucune recommandation finale n'a été formulée sur un des points ci-dessus, Santé Canada a proposé d'ébaucher des exposés de position et de consulter le CCS-BB de nouveau.

▶ **Propositions de points à ajouter à l'ordre du jour**

La liste des thèmes proposés la première journée a été examinée. Aucun nouveau point n'a été ajouté.

▶ **POINT 32 - Détails administratifs / Mot de la fin / Levée de la séance**

On a provisoirement prévu tenir la prochaine réunion en novembre 2004.

Levée de la séance : 14 h 30

Préparé par : M. Davis et C. Pereira