

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

### **COMPTE RENDU des DÉLIBÉRATIONS**

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

Téléconférence du 16 avril 2003

**Membres du comité présents :** D<sup>r</sup> J. Thiessen (président), D<sup>r</sup> J.G. Besner, D<sup>r</sup> R. Herman, D<sup>r</sup> F. Jamali, D<sup>r</sup> R. Nair, D<sup>re</sup> E. Palylyk-Colwell, D<sup>r</sup> W. Racz, D<sup>r</sup> K. Renton, D<sup>r</sup> W. Riggs, D<sup>r</sup> D. Sitar, D<sup>re</sup> F. Varin, M. S. Walker

**Absents :** D<sup>r</sup> A. Donner, D<sup>r</sup> M. Kara, D<sup>r</sup> J.N. McMullen

**Participants de Santé Canada (SC) :** M.M. Bernard (BMOSR\*), L. Cockell (DEB\*), G. Condran (BSP\*), L.N. Cui (DEB), M. Davis (agente de secrétariat, BP\*), C. Ficker (DEB), J. Gordon (DEB), A. Makinde (DEB), C. Pereira (coordonnateur CCE-BB, BP), C. Simon (DEB), S. Stojdl (DEB), A. Tam (DEB), P. Wielowieyski (DEB)

\*Abréviations des bureaux/divisions de Santé Canada (SC) et autres termes utilisés dans le procès-verbal.

BMOSR	=	Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction
BSP	=	Bureau des sciences pharmaceutiques
DEB	=	Division de l'évaluation biopharmaceutique (BSP)
BP	=	Bureau de la politique
BB	=	Biodisponibilité et bioéquivalence
CCE - BB	=	Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence

➤ **POINT 1 - Appel, conflit d'intérêt et examen de l'ordre du jour** (J. Thiessen)

Le président souhaite la bienvenue aux membres et évoque brièvement l'organisation de la téléconférence. Il rappelle aux membres que puisque cette téléconférence est en quelque sorte la poursuite de la réunion de mars, les déclarations concernant les conflits d'intérêt restent valides. Le seul point qui sera abordé est la question de la lévothyroxine qui était prévue à l'ordre du jour de la réunion de mars.

➤ **POINT 2 - Présentation de SC sur la lévothyroxine**

*La lévothyroxine sodique est-elle un médicament à dose critique?\*\*\** (P. Wielowieyski)  
(\*\*Présentation PowerPoint disponible sur demande)

Une brève présentation est donnée avec rappel d'un certain nombre d'informations et des trois questions posées au Comité consultatif d'experts. Les questions sont précisées ci-dessous et sont suivies des recommandations finales du comité pour chacune d'entre elles.

➤ **POINT 3 - Délibération sur les questions** (membres)

La discussion porte sur différents sujets et notamment ce qui suit :

- effet de petits changements dans la T4 sur la T3
- variabilité de la hormone de stimulation de la thyroïde (TSH), particulièrement intra-individuelle
- sensibilité de la TSH en cas de suppression de cette dernière
- variabilité des méthodes de dosage comme le radio-immunodosage
- taux d'hormones endogènes
- sensibilité de la T4 pour la détection des différences entre formulations
- nécessité du titrage pour le dosage de la lévothyroxine
- harmonisation des critères américains et européens concernant la lévothyroxine
- variation diurne dans les taux endogènes
- méthodes de correction en fonction des valeurs de référence
- nombre de concentrations à étudier puisque 11 concentrations sont actuellement commercialisées (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 et 300 µg)

Cette liste n'est en aucun cas exhaustive et ne donne qu'un aperçu du type de questions abordées.

➤ **POINT 4 - Recommandations finales du Comité consultatif d'experts** (D<sup>r</sup> J. Thiessen)

**Question 1**

*La lévothyroxine sodique est-elle un médicament à dose critique?*

*« Par médicaments à dose critique, on entend des 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. »*

***Oui, la lévothyroxine est un médicament à dose critique. D'aucuns s'inquiètent de ses effets indésirables comme, par exemple, les effets cardiaques qui peuvent menacer le pronostic vital, notamment en cas de traitement vigoureux chez la personne âgée en hypothyroïdie. La FDA (Food & Drug Administration) des États-Unis considère que ce médicament a une marge thérapeutique étroite; cette classification a également été prise en considération.***

## **Question 2**

*La lévothyroxine sodique est-elle un médicament à marge thérapeutique étroite(MTE)?*

### *Rapport C*

*« Un médicament possède une marge thérapeutique étroite lorsqu'il produit des effets indésirables qui en limitent l'utilisation thérapeutique à des doses proches de celles requises pour obtenir un effet thérapeutique. Lorsque la relation entre la concentration dans le plasma et les effets thérapeutiques et toxiques est connue, le ratio de la plus faible concentration à laquelle un effet toxique est produit (concentration toxique) à la concentration médiane à laquelle on observe un effet thérapeutique (concentration thérapeutique) ne doit pas être supérieur à 2. »*

***Le Comité consultatif d'experts estime que la lévothyroxine n'est pas un médicament à marge thérapeutique étroite car le rapport entre la concentration la plus basse à laquelle se produit généralement une toxicité clinique et la concentration médiane donnant un effet thérapeutique serait supérieur à 2, ce qui ne cadre donc pas avec la définition de MTE fournie dans le rapport C. Toutefois, la lévothyroxine devrait être classifiée comme un médicament à dose critique et, tant que les critères de bioéquivalence des médicaments à dose critique ne seront pas définis, les normes qui prévalent actuellement en matière de bioéquivalence pour les médicaments MTE devraient s'appliquer à la lévothyroxine.***

## **Question 3**

*À la lumière des délibérations récentes de la FDA, la concentration T4 totale corrigée en fonction des valeurs de référence constitue-t-elle une mesure adéquate et sensible?*

*Le taux de T4 est une mesure qu'il importe de privilégier; T3 est un métabolite actif et la TSH est un biomarqueur « en aval » qui est beaucoup plus variable.*

*Des doses de 600 µg ou plus devraient être administrées à des volontaires sains, car ces concentrations sont sensiblement supérieures aux valeurs T4 de référence d'un sujet donné.*

*Faire appel à des volontaires sains (permet le recours à une étude à dose unique, évaluation plus sensible des différences réelles de formulation)*

*Le taux de T4 totale, non corrigé en fonction des valeurs de référence, n'est pas sensible pour une analyse de bioéquivalence.*

Le comité s'est mis d'accord sur ce qui suit :

- ▶ *La T4 est un marqueur acceptable du taux et de l'ampleur de l'absorption.*
- ▶ *La T4 seule devrait être utilisée comme mesure de la biodisponibilité comparative.*
- ▶ *Il est conseillé de corriger les données en fonction des valeurs de référence.*
- ▶ *Pour la correction en fonction des données de référence de la T4 endogène, il est préférable de prélever trois échantillons avant l'administration de la dose, et de correctement les espacer dans le temps. Les lignes directrices de la FDA en ce qui concerne le moment du prélèvement des échantillons sont acceptables.*
- ▶ *Une dose de 600 µg devrait être employée. Les doses supérieures à 600 µg peuvent augmenter le risque de complications cardiaques. Il est conseillé de tester plus d'une concentration. Les concentrations devraient être choisies pour encadrer correctement la fourchette proposée de concentrations.*
- ▶ *Il faut faire appel à des volontaires sains pour le test.*
- ▶ *Les critères actuels de la DPT préconisent un échantillonnage aux 72 heures pour les médicaments à longue demi-vie. Pour la lévothyroxine, la FDA recommande un échantillonnage aux 48 heures. Le comité estime que le délai de 48 heures est approprié pour l'échantillonnage, en partie du fait de la suppression réduite des concentrations endogènes après cette durée et de la moindre fiabilité de la méthode de correction recommandée lorsque le délai d'échantillonnage est plus long.*

➤ **POINT 5 - Avis de SC concernant la prochaine réunion (juin 2003) (C. Pereira )**

SC prévoit organiser un atelier avec les intervenants et une réunion du comité consultatif d'experts en juin. Les documents de travail sont presque terminés et ils seront affichés sur le site Web de SC avant la réunion. Les sujets qui seront abordés dans le cadre de la réunion de juin sont les suivants :

- Médicaments à haute variabilité
- Études de bioéquivalence chez des sujets non à jeun

Une invitation à participer a été affichée sur le site Web et sera également envoyée aux organismes représentant les intervenants. Ceux-ci sont invités à participer à la réunion à titre d'observateurs et à présenter de brefs exposés sur l'une ou l'autre de ces questions ou sur les deux. De plus amples renseignements figurent sur le site Web de SC à l'adresse :

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bb\\_jun03\\_web\\_announce\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bb_jun03_web_announce_f.html)

➤ **POINT 6 - Levée de la réunion (J. Thiessen)**

Prochaine réunion : Atelier du 26 juin; réunion du CCE : 27 juin 2003

Préparé par M. Davis et C. Pereira

2003-07-07