



Coordonnateur : Conrad Pereira, Direction des produits thérapeutiques (613) 957-6445
Remplaçante : Marilyn Davis, Direction des produits thérapeutiques (613) 957-6260

**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 restent telles qu'elles.

Les 28 et 29 novembre 2002

Membres du comité présents : J. Thiessen (président), J.G. Besner, A. Donner, R. Herman, F. Jamali, M. Kara, E. Palylyk-Colwell, K. Renton, D. Sitar

Absent : J.N. McMullen

Membres *ad hoc* présents : R. Nair, F. Varin, S. Walker

Présentateurs d'organismes intéressés : M. Ducharme (MDS Pharma), S. Gavura (ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario), G. Levy (Toronto General Hospital), E. Masson (Anapharm), I. McGilveray (Université d'Ottawa), K. Midha (Pharmalytics), M. Spino (Apotex), C. Toal (Bayer Inc.), U. Wiegand (Hoffmann-LaRoche)

Membres du groupe de travail du Comité consultatif d'experts de Santé Canada (SC) présents :

L. Carter (PECAS*), L. Cockell (DEB*), G. Condran(BSP*), M. Davis (agente du secrétariat du CCE, BP*), D. Hoffman (DPBTG*), K Kourad (DPBTG), A. Naperstkow (BSP), E. Ormsby (BP), C. Pereira (coordonnateur du CCE-BB, BP), P. Roufail (BMOSR), C. Simon (DEB)

Observateurs de SC : L-N Cui (DEB), C. Ficker (DEB), S. Ghani (BSP), J. Gordon (DEB), A. Makinde (DEB), A. Melnyk (DEB), S. Qureshi (BSP), S. Stojdl (DEB), A. Tam (DEB), S. Wagner (BP), P. Wielowieyski (DEB)

*Abréviations des bureaux/divisions de Santé Canada et autres termes utilisés dans le présent compte rendu :

| | | |
|----------|---|---|
| DPBTG | = | Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques |
| BEPH | = | Bureau de l'évaluation des produits homologués |
| BMO SR | = | Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction |
| BPS | = | Bureau des sciences pharmaceutiques |
| PECAS | = | Programme d'essais cliniques et d'accès spécial |
| DEB | = | Division de l'évaluation biopharmaceutique (BSP) |
| SC | = | Santé Canada |
| BP | = | Bureau de la politique |
| DPT | = | Direction des produits thérapeutiques |
| CCE - BB | = | Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence |
| BB | = | Biodisponibilité et bioéquivalence |

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

Le premier avant-midi, les intervenants sont invités à présenter des communications de 10 minutes sur le premier sujet (médicaments à dose critique). Ces communications sont suivies par une discussion de groupe modérée par le président du CCE-BB et réservée aux membres du CCE-BB et aux présentateurs invités. Cependant, les autres personnes présentes peuvent y assister comme observateurs. Une discussion libre a lieu ensuite pour permettre aux observateurs et aux membres de l'auditoire d'exprimer leur point de vue. Le même processus est répété pour le deuxième sujet (médicaments dont les caractéristiques pharmacocinétiques ne sont pas linéaires).

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

JOUR UN - 28 novembre 2002

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

- ▶ **POINT 1 - Propos d'ouverture et bienvenue** (C. Pereira)
- ▶ **POINT 2 - Allocution du président, survol historique** (J. Thiessen)
*Bioavailability and Bioequivalence: A Historical Overview ***
(Biodisponibilité et bioéquivalence : un survol historique) [Traduction]
- ▶ **POINT 3 - Présentations sur les médicaments à dose critique**

Des communications de 10 minutes sur le sujet sont présentées. Une introduction par SC est suivie par les communications des intervenants.

- ▶ **D^r C. Pereira** (SC)
*Bioequivalence requirements: Critical Dose Drugs ***
(Exigences de bioéquivalence : médicaments à dose critique) [Traduction]
- ▶ **D^r M. Ducharme** (MDS Pharma Services)
*Bioequivalence Requirements for Critical Dose Drugs: Recommendations from a Global Contract Research Organization to the TPD ***
(Exigences de bioéquivalence pour les médicaments à dose critique : recommandations d'un organisme mondial de recherche à contrat à la DPT) [Traduction]
- ▶ **M. S. Gavura** (ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario)
*Critical Dose Drugs ***
(Médicaments à dose critique) [Traduction]
- ▶ **D^r G. Levy** (Université de Toronto)
*Critical Dose Drugs in Transplantation: What Do We Need to Know? What Do We Need to Do?****
(Les médicaments à dose critique dans la transplantation : que devons-nous savoir? Que devons-nous faire?) [Traduction]
- ▶ **D^r E. Masson** (Anapharm)
*Proper dose selection for Bioavailability/Bioequivalence Studies ***
(Sélection de la bonne dose pour les études de biodisponibilité ou de bioéquivalence) [Traduction]
- ▶ **D^r I. McGilveray** (McGilveray Pharmacon Inc et Université d'Ottawa)
*Exploring The Challenges of Bioequivalence with Narrow Therapeutic Range (NTR), Highly Toxic or Critical Dose Drugs ***
(Explorer les défis de la bioéquivalence avec les médicaments à marge thérapeutique

étroite, hautement toxiques ou à dose critique) [Traduction]

- ▶ **D^r K. Midha** (Pharmalytics Research Institute)
*Critical Dose Drugs ***
(*Médicaments à dose critique*) [Traduction]
- ▶ **D^r M. Spino** (Apotex)
*Critical Dose Drugs: A Pragmatic Perspective ***
(*Médicaments à dose critique : une perspective pragmatique*) [Traduction]
- ▶ **D^r Cory Toal** (Bayer)
*Is Pharmacokinetics without Pharmacodynamics always enough to Determine Bioequivalence and Therapeutic Interchangeability?****
(*La pharmacocinétique sans la pharmacodynamique suffit-elle toujours pour déterminer la bioéquivalence et l'interchangeabilité thérapeutique?)* [Traduction]
- ▶ **D^r U. Wiegand** (F. Hoffmann- La Roche Ltd.)
*Bioequivalence Requirements for Critical Dose Drugs: Do we need a subgroup for teratogenic drugs?****
(*Exigences de bioéquivalence pour les médicaments à dose critique : avons-nous besoin d'un sous-groupe pour les médicaments tératogènes?)* [Traduction]

➤ **POINT 5 - Discussion de groupe (médicaments à dose critique)**

Le président amorce une discussion générale sur les exigences de bioéquivalence pour les médicaments à dose critique. Certaines des questions considérées sont les suivantes :

- i) **Les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) et les médicaments hautement toxiques devraient-ils être regroupés en une seule catégorie?**
- ii) **Comment cette catégorie devrait-elle être définie ou caractérisée?**
- iii) **Quels sont les critères à utiliser pour la SSC, la C_{max} et l'IC?**
- iv) **Pouvons-nous trouver des exemples sur lesquels nous pouvons nous entendre? (Liste?)**
- v) **Des études non à jeun et à jeun sont-elles nécessaires?**

➤ **POINT 8 - Présentations de médicaments à pharmacocinétique non linéaire**

Des communications de 10 minutes sur le sujet sont présentées. Une introduction par SC est suivie par les communications des intervenants.

- ▶ **D^r C. Pereira** (SC)

*Bioequivalence requirements: Drugs exhibiting non-linear pharmacokinetics ***
(Exigences de bioéquivalence : médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire) [Traduction]

- ▶ **D^r M. Ducharme** (MDS Pharma Services)
*Bioequivalence Requirements for non-Linear PK drugs: Recommendations from a Global Contract Research Organization to the TPD ***
(Exigences de bioéquivalence pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire : recommandations d'un organisme mondial de recherche à contrat à la DPT) [Traduction]

- ▶ **M. S. Gavura** (ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario)
*Non-linear kinetics ***
(Cinétique non linéaire) [Traduction]

- ▶ **D^r K. Midha** (Pharmalityics Research Institute)
*Non-Linear Kinetics ***
(Cinétique non linéaire) [Traduction]

- ▶ **D^r M. Spino** (Apotex)
*Non-Linear Drugs: A Pragmatic Perspective ***
(Médicaments à pharmacocinétique non linéaire : une perspective pragmatique)
[Traduction]

- **POINT 10 - Discussion de groupe sur les médicaments à pharmacocinétique non linéaire**

Une discussion générale sur les exigences de bioéquivalence pour ces médicaments suit. Les points soulevés incluent les suivants:

- i) écart de 25% par rapport à la linéarité
 - ii) quelle dose devrait être testée?
 - iii) critères pour la SSC et la C_{max} ?
 - iv) l'effet de la prise de nourriture doit-il être vérifié pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire?
-
- **POINT 12 - Discussion libre sur d'autres sujets relatifs à la biodisponibilité et à la bioéquivalence**

Le président invite les intervenants à dire quels sont, à leur avis, les sujets relatifs à la biodisponibilité et à la bioéquivalence sur la liste de notre site Web qui devraient être abordés à la prochaine réunion en mars. Les points mentionnés, sans ordre particulier, sont les suivants :

- lignes directrices du *Biopharmaceutics Classification System* (Système de classification des produits biopharmaceutiques) [Traduction] de la *Food and Drug Administration* des États-Unis (US FDA)
- stéroïdes en inhalation (à libération nasale et orale)
- études à jeun et non à jeun
- médicaments à haute variabilité
- utilisation de données sur les métabolites
- longue demi-vie
- corrélations *in vitro* et *in vivo*
- solutions aqueuses
- études pharmacodynamiques
- médicaments à délai d'action critique

Idée proposée : pour les futures réunions avec les intervenants, s'attaquer à une question complexe et à une autre plus simple.

➤ **POINT 13 - Ajournement**

Le président remercie tous les présentateurs et les intervenants pour leur participation. Il demande à l'auditoire si la nouvelle formule lui plaît, et la réponse semble unanimement positive. Il demande ensuite combien parmi les participants assisteraient à une autre rencontre semblable, et presque tous lèvent la main.

La séance est ajournée.

JOUR DEUX - le 29 novembre 2002

Membres du comité présents : J. Thiessen (président), J.G. Besner, A. Donner, R. Herman, F. Jamali, M. Kara, E. Palylyk-Colwell, K. Renton, D. Sitar

Absents : J.N. McMullen, R. Nair

Membres *ad hoc* présents : F. Varin, S. Walker

Membres du groupe de travail du Comité consultatif d'experts de Santé Canada (SC) présents :

L. Cockell (DEB), G. Condran(BSP), M. Davis (agente du secrétariat du CCE, BP), D. Hoffman (DPBTG), K Kourad (DPBTG), A. Naperstkow (BSP), E. Ormsby (BP), C. Pereira (coordonnateur du CCE-BB, BP), P. Roufail (BMOSR), C. Simon (DEB)

Observateurs de SC : L-N Cui (DEB), C. Ficker (DEB), S. Ghani (BSP), J. Gordon (DEB), A. Makinde (DEB), A. Melnyk (DEB), S. Qureshi (BSP), S. Stojdl (DEB), A. Tam (DEB), P. Wielowieski (DEB)

➤ POINT 22 - Formule de l'atelier

Le président ouvre la séance par une brève présentation des membres reconnus et des nouveaux membres *ad hoc* du CCE. Il souhaite aussi la bienvenue au D^e Sylvia Storpirtis, de l'Agence de surveillance sanitaire du Brésil, qui est présente comme observatrice spéciale.

On évalue ensuite sommairement la formule de l'atelier de la veille. Le président demande d'abord à chaque membre du CCE ce qu'il en pense, puis il invite le personnel de SC d'y aller de ses commentaires.

En général, les membres du CCE sont d'avis que l'atelier a été un bon exercice et ils sont satisfaits du résultat. Il s'est agi d'un exercice de collecte d'information utile qui a donné à tous les intervenants l'occasion de comprendre l'étendue des points de vue sur chaque question. Certaines communications ont été excellentes, mais il aurait été utile d'avoir des résumés de toutes les communications d'avance.

Le personnel de Santé Canada convient que la façon de procéder a été utile et qu'il faudrait répéter l'expérience. On laisse entendre que la FDA pourrait être invitée à participer à ces réunions. Même si les différents secteurs de l'industrie, les organismes de recherche à contrat et les provinces étaient présents, le public pour sa part n'était pas suffisamment représenté. On aurait aussi voulu avoir les résumés au préalable; on espère que l'auditoire pourra intervenir davantage aux futures réunions.

➤ POINTS 14 et 16 - Médicaments à dose critique

Le comité discute de questions relatives aux exigences de bioéquivalence pour les médicaments à dose critique, dont certaines ont été soulevées à la réunion de la veille des intervenants. Quelques-unes de ces questions sont les suivantes :

- Est-il nécessaire d'avoir une catégorie spéciale? Dans l'affirmative, la définition convient-elle ou la catégorie devrait-elle être divisée, p. ex. encore médicaments à marge thérapeutique étroite et médicaments hautement toxiques?
- Les facteurs à considérer sont-ils convenables?
- Faut-il une définition et une liste de médicaments?
- L'intervalle (*goal posts*) doit être défini. Quelles sont les conséquences d'une erreur de type 1 et d'une erreur de type 2 avec ce type de médicament?
- Les médicaments à haute variabilité devraient-ils être traités séparément?
- Des études à jeun et non à jeun sont-elles toutes les deux nécessaires?
- Autres questions, comme la taille de l'échantillon.

Recommandations du CCE :

1. On réitère la recommandation précédente selon laquelle il est nécessaire de créer une catégorie particulière, médicaments à dose critique, aux fins de l'évaluation de la bioéquivalence.
2. La définition recommandée précédemment, telle qu'elle figure dans le document de travail, est appuyée. Cette définition est la suivante :

« 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. »
3. La liste précédemment recommandée de facteurs à considérer, telle qu'elle figure dans le document de travail, est également appuyée; la surface corporelle devrait être ajoutée au facteur iv). La liste de facteurs est la suivante :

« Facteurs dont il faut tenir compte pour l'inclusion d'un médicament dans une liste de médicaments "à dose critique" :
 - i) des effets nocifs graves en fonction de la dose surviennent à proximité de la plage posologique
 - ii) marge thérapeutique ou de tolérance étroite
 - iii) 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

- iv) la posologie en fonction du poids corporel, *de la surface corporelle* ou d'autres exigences posologiques fortement individualisées
 - v) conséquences cliniques graves d'un surdosage (toxicité) ou d'un sous-dosage (absence d'effet)
 - vi) rapport fortement pentu entre la réaction et la dose en terme d'efficacité et/ou de toxicité »
4. On réitère qu'une définition et une liste de facteurs à considérer sont nécessaires pour caractériser les nouveaux médicaments qui ne seraient pas encore inclus dans une liste de médicaments à dose critique.
 5. Une liste de médicaments qui tient compte de la définition proposée et de la liste de facteurs devrait être établie par Santé Canada (à contrat peut-être) puis diffusée à grande échelle à des fins de commentaires.
 6. Concernant la liste, il est question de la haute variabilité intra-sujet observée pour certains médicaments. Comme il n'y a pas de consensus, on reviendra sur le sujet à une prochaine réunion.
 7. On répète que la décision de resserrer l'IC normal de 90 % pour la SSC dans le cas des médicaments à dose critique a été prise pour tenir compte du fait que le risque d'erreur de type I (c'est-à-dire conclure que deux produits sont bioéquivalents lorsqu'ils ne le sont pas vraiment) est plus grand dans le cas des médicaments à dose critique. La plus grande taille d'échantillon (n) nécessaire pour les études de bioéquivalence n'est pas considérée comme déraisonnable et servira à réduire la probabilité d'erreur de type I et de type II. En ce qui concerne la norme proposée pour la C_{max} , l'exigence d'une IC de 90 % représente en réalité un assouplissement de la norme antérieure du rapport C (IC de 95 %).
 8. Des études à jeun et non à jeun devraient être requises, à moins que l'étiquetage approuvé du médicament ne spécifie que le médicament doit être pris à jeun ou non à jeun pour des raisons de sécurité. Cette exigence s'applique normalement aux produits à libération immédiate (ordinaire) seulement.
 9. En général, des études à doses multiples ne sont pas nécessaires.
 10. Les études de bioéquivalence pour les médicaments à dose critique peuvent, s'il est convenable, être réalisées sur des volontaires en santé.

► **POINTS 18 et 20 - Médicaments à pharmacocinétique non linéaire**

Le comité discute de questions relatives aux exigences de bioéquivalence pour les médicaments qui

présentent une pharmacocinétique non linéaire, dont certaines qui ont été soulevées à la réunion des intervenants la veille. Quelques-unes de ces questions sont les suivantes :

- Est-ce nécessaire d'avoir une catégorie spéciale? Dans l'affirmative, la définition convient-elle?
- Comment la non-linéarité devrait-elle être définie?
- Sur quelles données cette classification devrait-elle reposer?
- Quelle dose faudrait-il étudier pour démontrer la bioéquivalence?
- Quelle dose faudrait-il étudier dans une étude de biodisponibilité comparative? Par exemple, la dose correspondant à la plus forte concentration proposée pour le marché ou la dose initiale commune la plus élevée?
- Des études à jeun et non à jeun sont-elles toutes les deux nécessaires?
- Si la non-linéarité est due à la fixation, ou à un processus postérieur à l'absorption, une étude non à jeun est-elle nécessaire?
- Existe-t-il des médicaments qui devraient être traités selon des instructions uniques, p. ex. la phénytoïne?

Notes au sujet de la discussion :

1. On semble s'entendre de façon générale sur la nécessité d'une catégorie spéciale, celle des médicaments dont la pharmacocinétique n'est pas linéaire, pour l'évaluation de la bioéquivalence. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur la façon exacte de déterminer quels médicaments présentent une pharmacocinétique non linéaire aux fins de l'évaluation de la bioéquivalence. Par exemple, est-ce qu'un écart de 25 % dans la SSC par rapport à la valeur attendue justifierait des exigences particulières? Dans l'affirmative, comment cet écart devrait-il être calculé, sur la base de quelles données et avec quelle plage de doses?
2. Selon un point de vue présenté, l'utilisation de la dose initiale commune la plus élevée qui est recommandée dans l'étiquetage approuvé serait censée être sûre chez les sujets de l'étude (c'est-à-dire des volontaires en santé). En plus de la possibilité de toxicité pour des volontaires en santé, il est tenu compte de la possibilité que la dose élevée ne soit pas dans la plage non linéaire. Il est suggéré qu'une dose pertinente soit utilisée dans un cas semblable.
3. On semble généralement d'accord pour dire que des études non à jeun ne devraient pas être nécessaires si la non-linéarité est due à un processus post-hépatique, mais devraient l'être si la non-linéarité est le fait d'un processus quelconque pré- ou intra-hépatique.
4. La possibilité d'élaborer des instructions particulières pour certains médicaments (p. ex. la phénytoïne) est soulevée.

Recommandation du CCE : *Étant donné l'absence de consensus sur les exigences de bioéquivalence pour les médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire, il est*

recommandé de revenir sur le sujet à la prochaine réunion du CCE.

➤ **POINT 21 - Points proposés pour l'ordre du jour de réunions futures/détails administratifs/propos de clôture**

On demande aux membres de suggérer des questions prioritaires à traiter lors de réunions futures. Les questions suivantes sont mentionnées :

- ▶ phénytoïne
- ▶ utilisation de données sur les métabolites
- ▶ besoin d'études à jeun et non à jeun
- ▶ médicaments à haute variabilité
- ▶ études pharmacodynamiques
- ▶ longue demi-vie (sujet d'importance secondaire)
- ▶ non-linéarité (retour sur la question)
- ▶ normes lorsque des composés endogènes sont présents
- ▶ corrélation *in vivo/in vitro*
- ▶ solutions aqueuses
- ▶ effet topique à libération nasale
- ▶ stéroïdes en inhalation

➤ **POINT 23 - Prochaine réunion et levée de la séance**

Séance levée : 15 h 40

Prochaine réunion proposée : les 26 et 27 juin 2003

Préparé par : M. Davis et C.Pereira