

COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS 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

PROCÈS-VERBAL

Les 13 et 14 mars 2003

Membres du Comité présents : J. Thiessen (président), J.G. Besner, A. Donner (14 mars seulement), R. Herman, F. Jamali, M. Kara (13 mars seulement), R. Nair, W. Racz (13 mars seulement), K. Renton, D. Sitar, F. Varin, S. Walker.

Absents : J.N. McMullen, E. Palylyk-Colwell

Participants de Santé Canada (SC) : L. Cockell (DEB*), G. Condran (BSP*), L.N. Cui (DEB), M. Davis (agente de secrétariat, BP*), C. Ficker (DEB), S. Ghani (BSP) (13 mars seulement), K. Kourad (DPBTG*) (13 mars seulement), C. Lourenco (DPBTG), A. Makinde (DEB), A. Melnyk (DEB), A. Naperstkov (BSP) (14 mars seulement), E. Ormsby (BP), C. Pereira (coordinateur CCEBB, BP), R. Peterson (DG-DPT*) (13 mars seulement), P. Roufail (BMOSR*), C. Simon (DEB), A. Tam (DEB)

*Abréviations des bureaux/directions de Santé Canada (SC) et d'autres mots utilisés dans ce procès-verbal :

DPBTG	=	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
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)
DG-DPT	=	Directeur général, Direction des produits thérapeutiques
BP	=	Bureau de la politique
BD	=	Biodisponibilité
BB	=	Biodisponibilité et bioéquivalence
BE	=	Bioéquivalence
CCEBB	=	Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence

➤ **POINT 1 - Mot d'ouverture et de bienvenue, conflit d'intérêts (R. Peterson)**

Le directeur général (DG) souhaite la bienvenue aux membres et présente un aperçu des attentes de la réunion. Il soutient que SC aimerait achever les documents d'orientation en matière de BB en présentant des énoncés péremptaires et de fond, soutenus par de l'information scientifique. Il souligne la nécessité de définir clairement les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire et les exigences en matière d'études sur des sujets ayant pris un repas, puisque cela servirait de fondement valable au moment d'expliquer pourquoi nos exigences seraient différentes de celles des autres organismes de réglementation.

Le DG explique que puisque l'on mène une vaste campagne de consultation depuis plus de dix ans à propos des exigences en matière de BB, il est maintenant temps de transformer les versions provisoires en documents afin de réduire le temps d'examen des présentations. On met continuellement au défi SC, et le document sur la pharmacocinétique non linéaire devrait contribuer à rendre les examens plus explicites. On enverrait aux fins de consultation la version finale du document rédigé à partir de ces discussions, qui serait ensuite publié à titre de document d'orientation.

Il demande aussi au Comité de présenter au même moment ses recommandations sur la question de la clarithromycine. Il conclut en remerciant d'avance les membres d'avoir participé à la réunion.

➤ **POINT 2 - Tour de table sur les déclarations de conflit d'intérêts (CI) (C. Pereira)**

On présente un court exposé afin de demander à tous les membres de déclarer toute circonstance qui peut les mettre en conflit d'intérêts réel, apparent ou potentiel, en tenant compte précisément de l'ordre du jour de cette réunion. Au nom de Santé Canada, le coordinateur du Comité fait un tour de table et offre la possibilité à tous les membres de souligner brièvement toute question pertinente, le cas échéant. La plupart n'ont pas de conflit à rapporter. À la fin des déclarations, on convient à l'unanimité que tous les membres peuvent participer pleinement à la réunion.

➤ **POINT 3 - Allocution du président, survol et mise au point de l'ordre du jour (J. Thiessen)**

Le président présente un bref commentaire, soulignant qu'il aimerait grandement mener à bonne fin les points à l'ordre du jour sur la pharmacocinétique non linéaire pendant cette réunion. Il demande aux membres de se reporter aux discussions de la dernière réunion/du dernier atelier de novembre 2002 qui portent sur les préférences des fabricants de produits génériques, soit de remettre en question ou d'éliminer les exigences.

Le DG interrompt le président et indique que les attentes de l'industrie ne devraient pas mener les discussions; on devrait toutefois tenir compte de ses préoccupations. Les recommandations du CCE, qui serviront de base aux exigences au Canada, doivent reposer sur une application rigoureuse de la démarche scientifique.

➤ **POINT 4 – Approbation du procès-verbal de novembre 2002 (J. Thiessen)**

Le président remercie ceux et celles qui ont formulé des commentaires et apporté les touches finales au procès-verbal, puis ouvre la voie aux derniers commentaires.

On discute d'un élément retrouvé aux points 14 et 16 de l'ordre du jour, Médicaments à dose critique, recommandation 6 du CCE. Le texte modifié se lira comme suit :

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.***

Avec ce changement, on approuve le procès-verbal.

➤ **POINT 5 – Exposé : exigences actuelles en matière de médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire dans d'autres zones de responsabilité; préoccupations de SC (C. Pereira)**

On résume, à partir de plusieurs documents d'orientation, les exigences réglementaires internationales en matière d'études sur la bioéquivalence qui mettent en cause des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire ainsi que la nécessité de mener des études avec prise de nourriture. Les documents sondés étaient :

- a) Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (*Food and Drug Administration* des É.-U. (FDA), octobre 2000);
- b) Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (FDA, décembre 2002);
- c) Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (Agence européenne d'évaluation des produits médicaux (EMA) 26 juillet 2001. Remarque : le *Therapeutic Goods Administration (TGA)* de l'Australie a adopté ce document d'orientation);
- d) Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products (*National Institute of Health Sciences (NIHS)*, Japon 1997).

Les É.-U. et le Japon ne fixent aucune exigence particulière en matière de bioéquivalence pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire. L'Union européenne pourra exiger la tenue d'études sur l'état stationnaire dans certains cas. Dans l'étude sur la bioéquivalence, on devrait utiliser la concentration qui possède la plus haute sensibilité afin de relever les différences entre le test et le produit de référence.

On résume quelques préoccupations de SC à l'égard des recommandations antérieures. Elles comprennent :

- a) la définition de la non-linéarité : les données qui définissent le degré de non-linéarité sont souvent non disponibles ou diffuses;
- b) quelle dose devrait-on étudier (dose élevée par opposition à concentration élevée) : bien que l'administration de la dose initiale commune sûre la plus élevée peut paraître logique, elle n'est pas toujours pratique;
- c) quand et pourquoi avons-nous besoin d'études sur des sujets ayant pris un repas : besoin d'énoncer clairement les raisons.

Afin de faciliter la mise au point des exigences des études sur la bioéquivalence qui mettent en cause des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire, on demande la présentation de recommandations à propos des éléments suivants :

- a) Définition de « non linéaire », c'est-à-dire quel degré de non-linéarité serait vu comme significatif et comment devrait-on le calculer? Une solution de rechange pourrait être de poursuivre la pratique actuelle, par exemple, si la documentation fait foi de la non-linéarité cinétique d'une gamme habituelle de posologies, peu importe le degré de non-linéarité, on pourrait conclure que le médicament présente une cinétique non linéaire. De plus, devrait-on avoir des exigences particulières seulement lorsque la non-linéarité est liée à l'absorption ou devrait-on aussi ajouter la non-linéarité qui résulte d'un processus hépatique?
- b) Dose à administrer. Pour les médicaments dont l'augmentation de la surface sous la courbe est proportionnellement supérieure à l'augmentation de la dose, administrer la plus forte dose initiale commune et sûre ou, à l'inverse, continuer la pratique actuelle qui consiste à administrer l'unité de dose la plus concentrée que le promoteur désire commercialiser.
- c) Besoin d'une étude sur des sujets ayant pris un repas, notamment pour les formes posologiques à libération immédiate.

Outre les recommandations générales, on demande aussi au Comité de présenter des recommandations particulières sur la clarithromycine puisqu'elle présente une pharmacocinétique non linéaire (augmentation plus que proportionnelle de la surface sous la courbe lorsque l'on augmente la dose) dans les limites de la gamme habituelle de posologies. On a posé les questions suivantes :

- d) Pour les besoins de l'évaluation de la bioéquivalence, devrait-on exiger une étude sur des sujets ayant pris un repas, en plus d'une étude sur des sujets à jeun, pour la clarythromycine à 250 mg et 500 mg de forme posologique à libération immédiate?

➤ **POINT 6 – Exposé : effets de la nourriture sur l'évaluation de la bioéquivalence; produits contenant des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire** (J. Thiessen)

L'exposé résume quelques-unes des questions qui entourent les effets de la nourriture sur l'évaluation de la bioéquivalence, dont la question de la variabilité. Pendant l'exposé, on a soulevé les questions suivantes :

- a) Pourquoi n'examine-t-on pas les effets de la nourriture à titre de facteur pour les médicaments de la partie A?
- b) Pourquoi doit-on examiner les effets de la nourriture à titre de facteur pour les médicaments de la partie B?
- c) Qu'y a-t-il d'unique à propos des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire (rapport C)?

Une discussion générale s'ensuit. À ce stade-ci, on n'obtient aucun consensus sur les questions qui entourent la nécessité de mener des études sur les effets de la nourriture sur l'analyse de la bioéquivalence.

➤ **POINTS 8 ET 10 – Discussion sur les médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire** (Membres CCE)

La discussion a porté sur divers points, entre autres :

- variabilité causée par la prise de nourriture;
- paramètre cinétique approprié à étudier pour la non-linéarité (surface sous la courbe, SSC, par opposition à C_{max});
- exigences relatives à l'administration avec prise de nourriture ou à jeun dans l'étiquetage agréé;
- probabilité d'interaction avec la matrice alimentaire dans le cas d'un produit à libération immédiate;
- tous les types de non-linéarité exigent-ils une étude alimentaire?
- test statistique à appliquer pour déterminer si une différence de 25 % de la SSC normalisée en fonction de la dose est significative (c.-à-d. t = test, alpha = 0,05, bêta = 0,2);
- quelle dose étudier?
- sécurité de la dose chez des volontaires sains;
- nécessité de phénotypage des volontaires;
- tenir compte de l'usage du médicaments lors de l'étude de la plage appropriée des doses;
- exigences d'un ensemble de produits lorsqu'un ingrédient n'est pas linéaire.

Cette liste, qui est incomplète, vise à donner un aperçu des problèmes discutés.

► POINT 12 – Recommandations finales

On adopte par consensus les recommandations finales ci-dessous relativement aux exigences en bioéquivalence des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire.

(Exigence relative à une étude sur l'effet de la prise de nourriture)

Des sujets à jeun et des sujets non à jeun SONT nécessaires pour tous les médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire, moyennant les exceptions suivantes :

- si la non-linéarité survient après que le médicament a atteint la circulation systémique, sauf s'il est démontré que les aliments ont un effet sur le produit;***
- si le fait d'être à jeun ou non est contre-indiqué pour la prise du produit, il est possible de renoncer à cette contre-indication dans le cadre d'une étude de bioéquivalence.***

(Définition de non linéaire)

La surface sous la courbe (SSC) est la mesure la plus fiable, qu'il s'agisse d'une dose unique ou d'un dosage à l'état stationnaire, car elle reflète l'absorption et la clairance. (Par conséquent, on tiendra compte de la SSC, plutôt que de C_{max} pour déterminer si un médicament présente ou non une cinétique linéaire.).

Un médicament présente une pharmacocinétique non linéaire si une modification de la dose se traduit par une modification non proportionnelle des concentrations du médicament, à dose unique ou à l'état stationnaire, dans le sang. Aux fins du présent document, un médicament sera réputé avoir une pharmacocinétique non linéaire s'il est présenté comme tel dans les publications scientifiques approuvées par des pairs ou sur l'étiquette approuvée des conditionnements dans lesquels il est présenté. Toutefois, le médicament peut être traité comme ceux qui présentent une pharmacocinétique linéaire s'il est démontré que les concentrations normalisées en fonction de la dose présentent une déviation (vers le haut ou vers le bas) inférieure à 25 % pour toute la gamme posologique applicable aux indications proposées.

(Dose à prescrire dans les études de bioéquivalence)

Aux fins des études de bioéquivalence, les doses prises à jeun ou avec nourriture seront les mêmes. En cas de non-linéarité découlant d'une absorption à capacité limitée, la dose d'essai sera une seule unité de la concentration la plus faible.

En cas de non-linéarité découlant d'une clairance à capacité limitée, c'est la concentration la plus forte pour les indications proposées qui sera testée.

Dans ce dernier cas, si les doses uniques sortent des plages de non-linéarité, il faudra peut-être avoir recours à des unités multiples de la concentration la plus forte ou à des études avec dosage à l'état stationnaire.

Dans toutes les situations, il faudra prendre en compte la sécurité du dosage.

➤ **POINT 13 – Discussion sur la Clarithromycine (J. Thiessen)**

Le comité, qui avait déjà étudié la documentation relative à la clarithromycine fournie par Santé Canada, y compris un rapport scientifique rédigé par les docteurs J. Thiessen, W. Racz et R. Nair, a discuté de la question posée par Santé Canada, à savoir quel est l'objectif d'une évaluation de la bioéquivalence dans le cas où une étude avec prise de nourriture s'impose, en plus d'une étude à jeun, pour la clarithromycine 250 mg et 500 mg à libération immédiate?

Les experts soutiennent à l'unanimité *qu'une étude s'impose sur la clarithromycine avec prise de nourriture.*

Le comité indique que les études doivent se faire avec une dose de 500 mg (un seul comprimé).

Le comité s'entend aussi pour dire pourquoi une étude avec prise de nourriture est nécessaire. Il indique que dans les cas des médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire, *l'effet des aliments peut amplifier les différences entre les formulations quant à la vitesse et à l'étendue de l'absorption.*

➤ **POINTS 15, 16 et 18 - Critères de bioéquivalence des comprimés de levothyroxine et exigences relatives à la prise de nourriture pour médicaments critiques**

Il ne restait pas suffisamment de temps pour discuter des points 15, 16 et 18 prévus à l'ordre du jour. Ils ont été reportés.

➤ **POINT 20 - Proposition des points à l'ordre du jour de la prochaine réunion (C. Pereira)**

SC a l'intention de préparer une série de mises à jour de la directive A, de faire une consultation par voie électronique et de publier les changements qui en résulteront. Voici quelques-uns des sujets actuellement envisagés :

- répétition aléatoire de l'analyse sur 15 % des échantillons;
- utilisation des données sur les métabolites;
- médicaments à longue demi-vie;
- produits combinés;
- apparition soudaine.

De plus, la rédaction de plusieurs documents de travail a été confiée à l'extérieur. Ces documents serviront de points de départ de discussion et de consultation. Les sujets traités sont les suivants :

- médicaments très variables;
- composés endogènes;
- médicaments à dose critique (liste);
- cas aberrants;
- études complémentaires;
- utilisation des données sur l'urine.

SC prévoit organiser un atelier pour les intervenants et une réunion EAC en juin. Mais il faudra pour cela que certains travaux confiés à l'extérieur soient terminés. Les sujets proposés pour la réunion de juin sont les suivants :

- médicaments très variables;
- utilisation des données sur les métabolites;
- études de bioéquivalence avec prise de nourriture.

➤ **POINT 21 - Prochaine réunion et levée de la séance (J. Thiessen)**

La séance est levée à 14 h.

On propose une téléconférence pour le 27 ou le 28 mars 2003, pour parler de la levothyroxine.

Prochaine réunion proposée : 26 et 27 juin 2003.

Rédigé par : M. Davis et C. Pereira