



---

# DOCUMENT DE TRAVAIL

## Exigences en matière de bioéquivalence : Médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire

---

Le présent document de travail, qui s'inspire des recommandations du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence (CCE-BB) de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), servira aux discussions qui auront lieu à la réunion et à l'atelier des 28 et 29 novembre 2002.

Il ne doit pas être interprété comme une politique de la DGPSA.

Nota : Le CCE-BB fait des recommandations au directeur général de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), mais c'est à la DPT qu'il revient de prendre les décisions.

**Site Web de la Direction des produits thérapeutiques :** [www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

## 1. BUT

Le présent document de travail a pour but de présenter aux intervenants la position la plus récente du CCE-BB sur les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire. Il servira de document de référence pour une discussion, qui aura lieu lors de la réunion du CCE, des intervenants et de la DGPSA, le 28 novembre, et qui permettra de déterminer le bien-fondé d'une politique sur ce sujet et d'obtenir des suggestions. Il ne doit pas être interprété comme une politique de la DGPSA.

## 2. CONTEXTE

En 1992, le Comité consultatif d'experts (CCE) sur la biodisponibilité, de la Direction générale de la protection de la santé, a recommandé dans le Rapport C<sup>1</sup>, l'imposition d'exigences particulières pour les études comparatives de biodisponibilité sur des médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire. Les exigences actuelles de la DGPSA en matière de bioéquivalence pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire s'inspirent des recommandations de ce rapport.

En 1997, une ébauche de politique relative aux exigences en matière de bioéquivalence pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire avait été distribuée dans le but de recueillir des commentaires. Cette politique tenait compte des recommandations émises par le CCE en 1992. Les commentaires reçus ont été analysés et ajoutés, s'il y avait lieu, à un document de travail.

En 2001, le CCE sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, de la Direction générale des produits de santé et des aliments, a fait un premier examen de ce document et émis ses premières recommandations. Les exigences énoncées ci-après tiennent compte des recommandations les plus récentes.

## 3. PORTÉE

On dit d'un médicament qu'il présente une pharmacocinétique non linéaire si une modification de la dose se traduit par une modification non proportionnelle de la concentration du médicament dans le sang. Aux fins du présent document, un médicament sera réputé avoir une pharmacocinétique non linéaire s'il est présenté comme tel dans des publications dotées d'un comité de lecteurs ou l'étiquetage approuvé de ses conditionnements. Mais, il pourrait être traité comme ceux qui présentent une pharmacocinétique linéaire s'il est démontré que les valeurs de la SSC normalisées en fonction de la dose présentent une déviation (vers le haut ou vers le bas) inférieure à 25 % pour tout l'éventail des doses unitaires cliniquement recommandées.

---

<sup>1</sup>Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité – Rapport C : *Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales à libération non modifiée des médicaments à effet systémique présentant une pharmacocinétique complexe ou variable*. Décembre 1992.

Le présent document de travail peut ne pas englober toutes les situations en ce qui concerne les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire. C'est pourquoi le promoteur doit justifier par des preuves scientifiques acceptables son choix de limiter les études à la posologie ou aux posologies choisies.

Le présent document ne traite pas nécessairement des médicaments qui présentent une cinétique non linéaire dépendante du temps. Ceux-ci seront donc étudiés cas par cas.

Tous les médicaments étudiés dans le présent document doivent également satisfaire aux exigences et normes énoncées dans les lignes directrices et politiques en vigueur de la DPT. Par exemple, un médicament présentant une pharmacocinétique non linéaire et réputé avoir une fenêtre thérapeutique étroite doit également satisfaire aux exigences de cette dernière catégorie. On appliquera la combinaison la plus rigoureuse de normes parmi celles qui sont énoncées dans ces politiques

#### 4. EXIGENCES

Les médicaments présentant des caractéristiques pharmacocinétiques non linéaires, en dose unitaire et aux concentrations approuvées, doivent satisfaire aux normes de bioéquivalence énoncées dans le document *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence : partie A ou partie B<sup>2</sup>*, selon le cas. Cela, pour les études à dose unitaire, tant chez des sujets à jeun que non à jeun. Dans ce dernier cas, toutefois, ces exigences pourraient ne pas s'appliquer si l'absence de lien entre la non-linéarité et un processus de capacité limitée tel que l'absorption ou le métabolisme de premier passage est scientifiquement démontré.

Si, de façon générale, chaque médicament est traité selon son propre mérite, il pourrait être acceptable de mener les études comparatives de biodisponibilité à la plus élevée ou à la plus basse des valeurs d'une échelle de concentrations obéissant à une formulation proportionnelle. Il faut ainsi réaliser des études comparatives de biodisponibilité :

- i) au moins à la concentration **la plus élevée** sur les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire dans l'éventail des doses unitaires aux concentrations approuvées, lorsqu'une majoration de la dose se traduit par une augmentation de la SSC supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée;
- ii) au moins à la concentration **la plus basse** (dose unitaire) pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire dans l'éventail des doses unitaires aux concentrations approuvées, lorsqu'une majoration de la dose se traduit par une augmentation de la SSC inférieure à l'augmentation proportionnelle escomptée.

---

<sup>2</sup> *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence – partie A : formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques (1992); partie B : formes pharmaceutiques orales à libération modifiée (1996)*