



# Ligne directrice

Exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité pour des corticostéroïdes inhalés de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de l'asthme

Date d'adoption : 2018/10/16

Date d'entrée en vigueur : 2018/11/01



Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:

Guidance Document - Data Requirements for Safety and Effectiveness of Subsequent Entry Inhaled Corticosteroid Products Used for the Treatment of Asthma Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada  
Indice de l'adresse 0900C2  
Ottawa (Ontario) K1A0K9  
Tél. : 613-9572991  
Toll free: 1-866-225-0709  
Télec. : 613-941-5366  
TTY : 1-800-465-7735  
Courriel : publications@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : octobre 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H13-9/29-2018F-PDF  
ISBN : 978-0-660-28230-5  
Pub. : 180405

## Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document peuvent être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| 1. Introduction .....   | 5  |
| 1.1 Objectifs stratégiques.....   | 5  |
| 1.2 Énoncés de politique .....  | 5  |
| 1.3 Portée et application .....   | 5  |
| 1.4 Contexte .....  | 6  |
| 2. Directives de mise en œuvre .....  | 6  |
| 2.1 Exigences générales relatives à la présentation de corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente .....                        | 6  |
| 2.2 Exigences relatives aux études d'équivalence thérapeutique pour les corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente .....       | 7  |
| 2.2.1 Considérations générales.....   | 7  |
| 2.2.2 Étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le VEMS .....   | 7  |
| 2.2.3 Étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le taux d'éosinophiles dans les expectorations.....                             | 9  |
| 2.3 Exigences relatives aux études cliniques pour l'exposition systémique aux corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente ..... | 12 |
| 3. Demandes de renseignements .....   | 13 |
| 4. Glossaire des abréviations .....   | 13 |
| 5. Références .....   | 14 |

# 1. Introduction

## 1.1 Objectifs stratégiques

La présente ligne directrice vise à aider les promoteurs soumettant une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) dans la collecte et l'analyse des données cliniques comparatives à fournir pour les corticostéroïdes en inhalation (CSI) de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de l'asthme qui contiennent les mêmes ingrédients médicinaux et ont les mêmes conditions d'utilisation que les médicaments de marque de référence, pour attester que ces produits pharmaceutiques répondent aux exigences d'innocuité et d'efficacité énoncées dans le Règlement sur les aliments et drogues [alinéa C.08.002(2)h), sous-alinéa C.08.002.1(2)c)(ii) et paragraphe C.08.003(3)]. À des fins de clarté, ces produits seront désignés comme des « produits de commercialisation subséquente ».

## 1.2 Énoncés de politique

Les études d'équivalence thérapeutique doivent être menées conformément aux pratiques cliniques généralement acceptées, qui visent à garantir la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets, et conformément aux bonnes pratiques cliniques définies au titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues et décrites dans la ligne directrice E6 de l'International Council for Harmonisation (ICH) sur les bonnes pratiques cliniques.

Les promoteurs doivent suivre les recommandations formulées dans le présent document concernant le plan d'étude, la conduite de l'étude et l'analyse statistique des données afin de s'assurer que les exigences du Règlement sont respectées.

Une étude d'équivalence thérapeutique doit être menée pour évaluer l'efficacité d'un CSI de commercialisation subséquente par rapport au produit de référence canadien (PRC) au moyen d'un paramètre clinique significatif.

Une étude de pharmacocinétique (étude comparative de biodisponibilité) doit être menée pour évaluer l'innocuité d'un CSI de commercialisation subséquente par rapport au PRC.

De plus, les conditions d'utilisation du CSI de commercialisation subséquente et du PRC doivent être les mêmes.

## 1.3 Portée et application

La présente ligne directrice est destinée à être appliquée à toutes les présentations qui font appel à une démonstration d'équivalence thérapeutique pour fournir une preuve déterminante de l'efficacité et de l'innocuité d'un CSI de commercialisation subséquente par rapport à un PRC dans le traitement de l'asthme. La présente ligne directrice s'applique aux inhalateurs-doseurs (ID) et aux inhalateurs à poudre sèche (IPS) de commercialisation subséquente.

Exemples de cas où la présente ligne directrice s'applique :

- a) études d'équivalence thérapeutique à l'appui de l'équivalence de produits de commercialisation subséquente au produit de référence canadien [Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)]

- b) études préparatoires où la formulation à être commercialisée est différente de la formulation utilisée dans des essais cliniques essentiels, [Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)]
- c) études à l'appui de changements post-commercialisation importants et en extensions de gamme [Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN), SPDN]]

Il est à noter que cette ligne directrice s'applique aux produits dont le seul ingrédient actif est un CSI, et non aux associations médicamenteuses.

## 1.4 Contexte

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) s'efforce activement de préparer des lignes directrices pour aider les promoteurs de médicaments à présenter des demandes pour des CSI de commercialisation subséquente. Les principaux problèmes sont liés au fait que la bioéquivalence des CSI à action locale ne peut être établie de façon fiable uniquement à partir d'études in vitro et d'études sur l'exposition systémique.

Le Bureau de cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques (BCASN) a préparé la présente ligne directrice en collaboration avec le Bureau des sciences (BS) de la DPT de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Des séances de consultation et des téléconférences ont été organisées avec le Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies (CCS-TRTA) afin d'obtenir son avis concernant le document d'orientation. Les promoteurs de médicaments ont déjà eu l'occasion de faire une présentation orale ou écrite devant les membres du CCS-TRTA.

## 2. Directives de mise en œuvre

### 2.1 Exigences générales relatives à la présentation de corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente

La présente ligne directrice doit être lue conjointement avec les documents d'orientation suivants de Santé Canada, lesquels renferment d'autres exigences réglementaires concernant les PADN pour les CSI de commercialisation subséquente :

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale (Santé Canada, 2006). Ce document fournit des renseignements sur les exigences en matière de données liées à la qualité des produits pharmaceutiques.
- Ligne directrice - Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (Santé Canada, 2012)
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD (Santé Canada, 2004)
- Ligne directrice : Préparation d'activités de réglementation des drogues en format électronique Common Technical Document (eCTD) (Santé Canada, 2015)

## 2.2 Exigences relatives aux études d'équivalence thérapeutique pour les corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente

### 2.2.1 Considérations générales

Il est recommandé de réaliser une étude d'équivalence thérapeutique avec paramètres cliniques en suivant l'un des deux plans suivants et en utilisant la dose la plus faible du PRC commercialisé :

1. une étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le VEMS,
2. une étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le taux d'éosinophiles dans les expectorations

Une autre méthode peut être utilisée si elle satisfait aux exigences des règlements applicables. Il est recommandé de consulter Santé Canada au préalable, avant de soumettre une présentation.

### 2.2.2 Étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le VEMS

#### **Plan d'étude :**

Plan d'étude en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu, à dose répétée, contre placebo.

L'étude doit comporter trois groupes parallèles : produit de commercialisation subséquente (produit testé; T), produit de référence canadien (référence; R) et placebo (P).

Un plan d'étude croisé n'est pas recommandé. L'étude devrait être multicentrique afin d'éviter un possible biais chez les chercheurs. La préservation de l'insu est cruciale, et il est recommandé d'indiquer de façon détaillée, dans le protocole de l'étude, comment les produits T, R et P seront masqués.

#### **Durée de l'étude :**

L'étude devrait comprendre une période préparatoire d'au moins deux semaines pendant laquelle les sujets recevraient le placebo, puis une période de traitement de quatre semaines pendant laquelle les sujets recevraient le placebo, le produit T ou le produit R.

#### **Posologie :**

Une dose, soit la dose la plus faible commercialisée par le promoteur du produit de référence canadien, devrait être utilisée pour la détermination de l'efficacité, en tenant pour acquis que les exigences des critères d'équivalence pharmaceutique (Santé Canada, 2006) ont été satisfaites en ce qui concerne les produits T et R, et que les quantités d'excipients sont proportionnelles dans les différentes doses du produit testé. Tout écart par rapport à ces hypothèses nécessitera une justification adéquate.

#### **Taille de l'échantillon :**

La taille de l'échantillon de l'étude doit être calculée en fonction du paramètre d'efficacité primaire afin de s'assurer que la taille de l'échantillon est suffisante pour démontrer une équivalence thérapeutique. Il incombe au promoteur d'inscrire un nombre suffisant de sujets à

l'étude afin de démontrer l'équivalence thérapeutique du produit testé par rapport au produit de référence.

**Population à l'étude :**

La population à l'étude doit inclure des sujets atteints d'asthme léger.

Les critères d'inclusion devraient comprendre, au minimum :

- adulte (de 18 ans ou plus) de sexe masculin ou de sexe féminin non susceptible de procréer, ou susceptible de procréer qui s'engage à utiliser de façon uniforme et correcte une méthode de contraception acceptable
- diagnostic d'asthme léger, tel que défini dans la mise à jour des lignes directrices de 2012 de la Société canadienne de thoracologie : Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire, les enfants et les adultes
- réversibilité ( $\geq 12\%$  et 0,20 L) du VEMS dans les 30 minutes suivant l'inhalation de 400  $\mu\text{g}$  (4 inhalations) de salbutamol
- asthme bien maîtrisé, associé à un score  $\leq 0,75$  au QMA
- les médicaments actuels contre l'asthme peuvent comprendre des bêta-agonistes à action brève (moins de 4 doses/semaine) et un CSI à faible dose ( $\leq 200\ \mu\text{g}$  d'équivalent de dipropionate de béclo méthasone avec HFA)
- sujet stable dans le cadre du régime de traitement de l'asthme chronique pendant au moins quatre semaines avant la sélection
- capacité de cesser de prendre ses médicaments contre l'asthme pendant toute la durée de l'étude, y compris la période préparatoire, à l'exception du salbutamol, au besoin
- actuellement non-fumeur : n'ayant pas consommé de produits du tabac (c.-à-d. cigarettes, cigares, tabac à pipe) au cours de la dernière année et ayant des antécédents de tabagisme d'au plus 10 paquets-années
- n'utilise actuellement pas d'autres produits inhalés, fumés ou vaporisés

Les critères d'exclusion devraient comprendre, au minimum :

- asthme léger mal maîtrisé, asthme modéré, asthme grave ou asthme potentiellement mortel
- pneumopathie importante autre que l'asthme (MPOC, maladie pulmonaire interstitielle, bronchite chronique, emphysème, etc.)
- signes ou antécédents de maladie ou d'anomalie cliniquement significative, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde, etc.
- sujet recevant un bêtabloquant, un antiarythmique, un antidépresseur, un produit contenant du ritonavir ou du cobicistat, ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans les quatre semaines précédant la sélection
- infection virale ou bactérienne des voies respiratoires supérieures ou inférieures, des sinus ou de l'oreille moyenne dans les six semaines précédant la visite de sélection, pendant la période préparatoire ou le premier jour du traitement
- sujet ayant reçu un corticostéroïde par voie orale ou générale (pour quelque raison que ce soit) au cours des six mois précédant la sélection

- sujet ayant déjà été intubé ou s'étant déjà rendu aux urgences en raison d'une exacerbation de son asthme dans les six mois précédant la sélection
- hypersensibilité à l'ingrédient actif, à un excipient ou au salbutamol

#### **Paramètre d'efficacité primaire :**

Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) mesuré le dernier jour du traitement, au matin, avant la prise des médicaments par inhalation. La spirométrie devrait être effectuée conformément aux normes de l'ATS/ERS.

Le paramètre primaire doit être corrigé en fonction du niveau de base (c.-à-d. présenté comme étant un écart par rapport au niveau de base). Le niveau de base du VEMS est défini comme étant la moyenne du VEMS mesuré à au moins deux reprises avant l'administration d'une dose le matin du premier jour d'une période de traitement de quatre semaines. La spirométrie doit être réalisée à la même heure de la journée au début et à la fin du traitement.

Les sujets ne doivent pas avoir pris le médicament d'urgence (salbutamol) dans les six heures précédant la spirométrie.

#### **Critère d'efficacité clinique :**

Pour assurer la sensibilité de l'étude, les produits T et R doivent tous deux être statistiquement supérieurs au placebo ( $p < 0,05$ ) quant au paramètre primaire. On s'attend également à une supériorité clinique de 12 % par rapport au niveau de base pour le T et le R.

#### **Critère d'équivalence thérapeutique :**

Pour démontrer la bioéquivalence du produit testé (T) par rapport au produit de référence (R), l'intervalle de confiance (IC) à 90 % du changement moyen dans le ratio T/R par rapport au niveau de base du paramètre d'efficacité primaire doit se situer entre 80 % et 125 % dans le cas des données transformées en log ou se situer à  $\pm 20$  % dans le cas des données non transformées.

#### **Effets indésirables :**

Il faut signaler tous les effets indésirables, en prenant soin d'indiquer les renseignements pertinents, notamment la date d'apparition de l'effet, sa description, sa gravité, le lien avec le médicament à l'étude, l'issue, etc.

#### 2.2.3 Étude avec paramètres cliniques ayant pour paramètre primaire le taux d'éosinophiles dans les expectorations

##### **Plan d'étude :**

Plan d'étude en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu, à dose répétée, contre placebo.

L'étude doit comporter trois groupes parallèles : produit de commercialisation subséquente (produit testé; T), produit de référence canadien (référence; R) et placebo (P).

Un plan d'étude croisé n'est pas recommandé. L'étude devrait être multicentrique afin d'éviter un possible biais chez les chercheurs. La préservation de l'insu est cruciale, et il est

recommandé d'indiquer de façon détaillée, dans le protocole de l'étude, comment les produits T, R et P seront masqués.

**Durée de l'étude :**

L'étude devrait comprendre une période préparatoire de deux semaines pendant laquelle les sujets recevraient le placebo, puis une période de traitement d'au moins trois semaines pendant laquelle les sujets recevraient le placebo, le produit T ou le produit R. Il y aurait ainsi suffisamment de temps pour qu'il soit possible de constater une amélioration cliniquement significative de l'inflammation chez les sujets et pour qu'un plateau d'efficacité soit atteint.

**Posologie :**

Une dose, soit la dose la plus faible commercialisée par le promoteur du produit de référence canadien, devrait être utilisée pour la détermination de l'efficacité, en tenant pour acquis que les exigences des critères d'équivalence pharmaceutique (Santé Canada, 2006) ont été satisfaites en ce qui concerne les produits T et R, et que les quantités d'excipients sont proportionnelles dans les différentes doses du produit testé. Tout écart par rapport à ces hypothèses nécessitera une justification adéquate.

**Taille de l'échantillon :**

La taille de l'échantillon de l'étude doit être calculée en fonction du paramètre d'efficacité primaire afin de s'assurer que la taille de l'échantillon est suffisante pour démontrer une équivalence thérapeutique. Il incombe au promoteur d'inscrire un nombre suffisant de sujets à l'étude afin de démontrer l'équivalence thérapeutique du produit testé par rapport au produit de référence.

**Population à l'étude :**

La population à l'étude doit comprendre des sujets naïfs d'un traitement aux stéroïdes (n'ayant jamais utilisé de CSI ou n'en ayant pas utilisé pendant au moins six semaines) qui sont atteints d'asthme léger.

Les critères d'inclusion devraient comprendre, au minimum :

- adulte (de 18 ans ou plus) de sexe masculin ou de sexe féminin non susceptible de procréer, ou susceptible de procréer qui s'engage à utiliser de façon uniforme et correcte une méthode de contraception acceptable
- diagnostic d'asthme léger, tel que défini dans la mise à jour des lignes directrices de 2012 de la Société canadienne de thoracologie : Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire, les enfants et les adultes
- sujet naïf d'un traitement aux stéroïdes (n'ayant jamais utilisé de CSI ou n'en ayant pas utilisé pendant au moins six semaines avant la sélection)
- signes d'inflammation active d'après les taux d'éosinophiles dans les expectorations ( $\geq 3\%$ )
- asthme bien maîtrisé, associé à un score  $\leq 0,75$  au QMA
- les médicaments actuels contre l'asthme peuvent comprendre des bêta-agonistes à action brève (moins de 4 doses/semaine). Un sujet recevant un CSI à faible dose ( $\leq$

200 µg d'équivalent de dipropionate de béclométhasone avec HFA) peut être pris en considération, avec justification

- capacité de cesser de prendre ses médicaments contre l'asthme pendant toute la durée de l'étude, y compris la période préparatoire, à l'exception du salbutamol, au besoin
- actuellement non-fumeur : n'ayant pas consommé de produits du tabac (c.-à-d. cigarettes, cigares, tabac à pipe) au cours de la dernière année et ayant des antécédents de tabagisme d'au plus 10 paquets années
- n'utilise actuellement pas d'autres produits inhalés, fumés ou vaporisés

Les critères d'exclusion devraient comprendre, au minimum :

- asthme léger mal maîtrisé, asthme modéré, asthme grave ou asthme potentiellement mortel
- pneumopathie importante autre que l'asthme (MPOC, maladie pulmonaire interstitielle, bronchite chronique, emphysème, etc.)
- signes ou antécédents de maladie ou d'anomalie cliniquement significative, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde, etc.
- sujet recevant un bêtabloquant, un antiarythmique, un antidépresseur, un produit contenant du ritonavir ou du cobicistat, ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans les quatre semaines précédant la sélection
- infection virale ou bactérienne des voies respiratoires supérieures ou inférieures, des sinus ou de l'oreille moyenne dans les six semaines précédant la visite de sélection, pendant la période préparatoire ou le premier jour du traitement
- sujet ayant reçu un corticostéroïde par voie orale ou générale (pour quelque raison que ce soit) au cours des six mois précédant la sélection
- sujet ayant déjà été intubé ou s'étant déjà rendu aux urgences en raison d'une exacerbation de son asthme dans les six mois précédant la sélection
- hypersensibilité à l'ingrédient actif, à un excipient ou au salbutamol

#### **Paramètre d'efficacité primaire :**

Le taux d'éosinophiles dans les expectorations, mesuré le dernier jour du traitement. Le taux d'éosinophiles dans les expectorations mesuré avant la première dose du traitement sert de niveau de référence.

En ce qui concerne les expectorations, une méthode normalisée d'induction et de sélection doit être utilisée pour qu'il soit possible de déterminer le taux d'éosinophiles dans les expectorations.

#### **Critère d'efficacité clinique :**

Une différence d'au moins 50 % en ce qui concerne le taux moyen d'éosinophiles dans les expectorations (exprimé en pourcentage par rapport au niveau de base) entre les traitements actifs et le traitement placebo sera considérée comme cliniquement significative. Pour chaque traitement, la différence par rapport au niveau de base doit être calculée selon la formule suivante :

$$(\%) \Delta \text{ du taux d'éosinophiles} = \frac{\text{taux d'éosinophiles}_{\text{niv. de base}} \% - \text{taux d'éosinophiles}_{\text{après traitement}} \% \times 100}{\text{taux d'éosinophiles}_{\text{niv. de base}} \%}$$

### **Critère d'équivalence thérapeutique :**

Pour démontrer la bioéquivalence du produit testé (T) par rapport au produit de référence (R), l'intervalle de confiance (IC) à 90 % du changement moyen dans le ratio T/R par rapport au niveau de base du paramètre d'efficacité primaire doit se situer entre 80 % et 125 % dans le cas des données transformées en log ou se situer à  $\pm 20$  % dans le cas des données non transformées.

La décision d'analyser des données transformées en log ou des données non transformées doit être prise en fonction du modèle utilisé pour la vérification des données. L'évaluation de la normalité au moyen du progiciel SAS et une inspection visuelle exhaustive des graphiques de données sont habituellement suffisantes. L'échelle qui rapproche le plus les données de la normalité est celle qui doit être utilisée. Après la transformation, la normalité doit être vérifiée de nouveau. Si les données transformées en log sont plus près de la normalité, elles peuvent être utilisées pour démontrer l'équivalence thérapeutique. Sinon, il faut utiliser l'échelle d'origine.

Si le score de changement est négatif, une transformation en log ne peut être effectuée. Il est possible de corriger cette situation en adoptant l'approche standard «  $\log(x + k)$  », où  $k$  est une constante choisie de sorte que la somme de  $(x+k)$  soit d'au moins un.

### **Effets indésirables :**

Il faut signaler tous les effets indésirables, en prenant soin d'indiquer les renseignements pertinents, notamment la date d'apparition de l'effet, sa description, sa gravité, le lien avec le médicament à l'étude, l'issue, etc.

## 2.3 Exigences relatives aux études cliniques pour l'exposition systémique aux corticostéroïdes en inhalation de commercialisation subséquente

Il doit être démontré que l'exposition systémique est comparable entre le produit testé (T) et le produit de référence (R). Les données doivent provenir d'une étude de pharmacocinétique évaluant l'exposition systémique par suite de l'administration du CSI de commercialisation subséquente par rapport au PRC, comme substitut pour les effets systémiques possibles à long terme.

L'étude PC devrait consister en une étude fondée sur une dose unique correspondant à la limite supérieure de l'intervalle des doses (la dose adulte maximale indiquée sur l'étiquette) dans laquelle les paramètres PC suivants seront évalués : Surface terminale sous la courbe ( $SSC_T$ ), Surface sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini ( $SSC_I$ ), Concentration maximale observée ( $C_{max}$ ), Temps du pic de concentration ( $t_{max}$ ), Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) et Constante de vitesse d'élimination ( $K_{el}$ ). Lors de la réalisation de l'étude, on devrait se reporter au document de la Santé Canada intitulé « Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives, 2018, qui indique qu'il est préférable de choisir des volontaires adultes en santé.

Les normes suivantes, basées sur des données transformées en log, s'appliqueront à l'étude PC :

- L'intervalle de confiance à 90 % de la  $SSC_t$  moyenne relative du produit testé par rapport au produit de référence devrait se situer entre 80 % et 125 %.
- La  $C_{max}$  moyenne relative mesurée du produit testé par rapport au produit de référence devrait se situer entre 80 % et 125 %.

### 3. Demandes de renseignements

Si vous avez des questions, avez besoin de précisions ou cherchez de l'aide supplémentaire concernant la préparation et le dépôt de présentations de CSI de commercialisation subséquente, veuillez communiquer avec le Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques à l'adresse électronique suivante : [hc.bcansenquiries.sc@canada.ca](mailto:hc.bcansenquiries.sc@canada.ca).

Si vous avez des questions, avez besoin de précisions ou cherchez de l'aide supplémentaire concernant la conception et la réalisation d'études cliniques de pharmacocinétique évaluant l'exposition systémique aux produits de commercialisation subséquente, veuillez communiquer avec le Bureau des sciences pharmaceutiques (BPS), Division de l'évaluation biopharmaceutique, à l'adresse électronique suivante : [hc.bps.enquiries.sc@canada.ca](mailto:hc.bps.enquiries.sc@canada.ca).

Si vous avez des questions, avez besoin de précisions ou cherchez de l'aide supplémentaire concernant la présente ligne directrice, veuillez communiquer avec le Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux (BPSPI) à l'adresse électronique suivante : [hc.policy.bureau.enquiries.sc@canada.ca](mailto:hc.policy.bureau.enquiries.sc@canada.ca).

### 4. Glossaire des abréviations

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>ATS</b>      | American Thoracic Society  |
| <b>BCASN</b>    | Bureau de cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques                             |
| <b>BSP</b>      | Bureau des sciences pharmaceutiques  |
| <b>CCS-TRTA</b> | Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies |
| <b>CSI</b>      | Corticostéroïde en inhalation  |
| <b>CTD</b>      | Common Technical Document (dossier technique commun)   |
| <b>DPT</b>      | Direction des produits thérapeutiques  |
| <b>ERS</b>      | European Respiratory Society   |
| <b>HFA</b>      | hydrofluoroalcane  |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>IC</b>   | Intervalle de confiance                                 |
| <b>ID</b>   | Inhalateur-doseur                                       |
| <b>IPS</b>  | inhalateur à poudre sèche                               |
| <b>MPOC</b> | Maladie pulmonaire obstructive chronique                |
| <b>PADN</b> | Présentation abrégée de drogue nouvelle                 |
| <b>PK</b>   | Pharmacocinétique                                       |
| <b>PRC</b>  | Produit de référence canadien                           |
| <b>QMA</b>  | Questionnaire sur la maîtrise de l'asthme               |
| <b>T/R</b>  | Ratio entre le produit testé et le produit de référence |
| <b>VEMS</b> | Volume expiratoire maximal par seconde                  |

## 5. Références

- Canada. Règlement sur les aliments et drogues. Dernière modification le 27 décembre 2017 ([http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/index.html](http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html))
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 (<http://ginasthma.org/>)
- Santé Canada. Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format Electronic Common Technical Document (2015) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/ectd/intention-industrie-preparation-presentations-drogues-format-electronic.html>)
- Santé Canada. Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (2012) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.html>)
- Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale (2006) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/qualite-entites-chimique/ligne-directrice-intention-industrie-qualite-produits-pharmaceutiques-administres-inhalation-voie-nasale.html>)
- Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD

(2004) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/directrice-intention-industrie-preparation-donnees-comparatives-biodisponibilite-presentations-drogues-format.html>)

- International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) Harmonised Guideline E6(R2) Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice (2016) ([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf))
- Lougheed et al. Mise à jour des lignes directrices 2012 de la Société canadienne de thoracologie : le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire, les enfants et les adultes. Can Respir J. 2012 mars-avril;19(2):127-64