



# Ligne directrice

## Études pharmacocinétiques comparatives sur les produits administrés par inhalation orale

Date d'adoption : 2020/12/21  
Date d'entrée en vigueur : 2020/12/21



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: Comparative pharmacokinetic studies for orally inhaled products

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : [hc.publications-publications.sc@canada.ca](mailto:hc.publications-publications.sc@canada.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2020

Date de publication : décembre 2020

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 : H164-302/2020F-PDF

ISBN : 978-0-660-36481-0

Pub : 200256

## Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à orienter l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel en vue d'appliquer les mandats et les objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, 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 pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches possibles, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il convient d'en discuter à l'avance avec les responsables du secteur de programme concerné afin que l'on n'aboutisse pas à la conclusion que les exigences législatives ou réglementaires n'ont pas été respectées.

En corolaire de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel ou de définir des conditions qui ne sont pas expressément décrites dans le présent document afin de permettre au Ministère d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique. Santé Canada s'est engagé à assurer que de telles demandes sont justifiables et que les décisions sont clairement documentées.

## Table des matières

1. Introduction .....	5
1.1 Objectifs de la politique .....	5
1.2 Énoncé de politique .....	5
1.3 Portée et application .....	5
1.4 Contexte.....	6
2. Conseils sur la mise en œuvre .....	7
2.1 Équivalence du mécanisme et équivalence <i>in vitro</i> .....	8
2.2 Plan d'étude pharmacocinétique.....	8
2.2.1 Choix des sujets.....	9
2.2.2 Dose et administration .....	9
2.2.3 Temps d'échantillonnage.....	9
2.2.4 Normes de bioéquivalence .....	10
2.3 Dispense de démonstration de bioéquivalence pour les autres concentrations .....	10
Glossaire .....	10
3. Pour nous joindre.....	11

# 1. Introduction

## 1.1 Objectifs de la politique

Fournir les renseignements nécessaires aux promoteurs qui soumettent :

- une présentation de drogue nouvelle
- une présentation abrégée de drogue nouvelle
- des suppléments à ces présentations

Ces renseignements aideront les promoteurs à se conformer au *Règlement sur les aliments et drogues* (le Règlement) en ce qui concerne les études comparatives, en particulier les études pharmacocinétiques comparatives *in vivo*, destinées à établir l'innocuité et l'efficacité des produits administrés par inhalation orale (PAIO) génériques.

Les articles pertinents du *Règlement sur les aliments et drogues du Canada* sont les suivants :

- C.08.002(2)h)
- C.08.002.1(1)
- C.08.002.1(2)c)(ii)
- C.08.003(3)

## 1.2 Énoncé de politique

Les études pharmacocinétiques comparatives devraient être menées conformément aux pratiques cliniques généralement acceptées. Ces pratiques visent à garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets. Les bonnes pratiques cliniques sont énoncées au titre 5 du Règlement et décrites dans les lignes directrices E6 de l'International Council for Harmonisation (ICH) sur les bonnes pratiques cliniques.

Par souci de conformité avec le Règlement, suivez les recommandations formulées dans le présent document concernant le plan d'étude et la conduite des études pharmacocinétiques comparatives qui visent des PAIO génériques. Les principes des bonnes pratiques de fabrication énoncées à la partie C, titre 2, du Règlement, devraient être respectés lorsqu'ils s'appliquent.

## 1.3 Portée et application

Les présentes lignes directrices s'appliquent à toutes les études pharmacocinétiques comparatives qui fournissent des preuves essentielles de l'innocuité et de l'efficacité d'un PAIO générique, y compris les produits suivants :

- aérosols-doseurs sous pression
- inhalateurs à poudre sèche
- produits pour nébulisation

Ces produits peuvent contenir, par exemple, l'un des produits suivants :

- corticostéroïdes inhalés (CI)
- bêta-2 agonistes à action prolongée (BAAP)
- antagonistes muscariniques à action prolongée (AMAP)
- mélange de ces médicaments

Les présentes lignes directrices s'appliquent également lorsqu'un changement majeur est apporté à un produit de référence, là où un essai clinique comparatif aurait auparavant été nécessaire pour justifier ce changement. Les mêmes exigences s'appliquent dans les deux cas.

Voici des exemples de cas où les présentes lignes directrices s'appliquent :

- études pharmacocinétiques comparatives pour confirmer l'équivalence des produits génériques avec le produit de référence canadien
- études de transition lorsque la forme pharmaceutique ou l'appareil commercialisés diffèrent de ceux utilisés dans les essais cliniques essentiels
- études visant à étayer des changements majeurs après une approbation ou des extensions de gamme
- études d'innocuité de médicaments à action locale, lorsque les concentrations systémiques du médicament peuvent être mesurées en vue de l'évaluation de l'innocuité

Les présentes lignes directrices ne traitent pas de la preuve de similarité *in vitro* entre les produits génériques et les produits de référence.

#### 1.4 Contexte

Les PAIO exercent une action locale au niveau des poumons. Ils sont couramment utilisés dans le traitement des maladies respiratoires comme l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Il devrait être démontré que les PAIO génériques sont équivalents, sur le plan pharmaceutique, au produit de référence correspondant. Ils devraient posséder le même profil d'innocuité et d'efficacité après administration de la même dose. L'innocuité et l'efficacité des PAIO génériques et leur équivalence avec le produit de référence sont généralement évaluées au moyen d'une association d'études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques *in vitro* et *in vivo*.

Santé Canada reconnaît qu'il est possible d'établir l'innocuité et l'efficacité de certains de ces produits avec des études pharmacocinétiques comparatives *in vivo*, associées à des études *in vitro*, sans utiliser de critères cliniques. Dans le cas des produits pour lesquels les études pharmacocinétiques comparatives *in vivo* ne sont pas adaptées, il se peut que des études pharmacodynamiques comparatives *in vivo* soient requises pour établir l'innocuité et l'efficacité du produit proposé. Il convient, à ce titre, de consulter les lignes directrices de Santé Canada intitulées Exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité pour des corticostéroïdes inhalés de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de l'asthme (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/profile-corticosteroides-inhales/ligne-directrice-corticosteroides-inhales.html>) pour connaître les aspects généraux du plan d'étude à prendre en compte dans les études qui utilisent des critères cliniques.

Santé Canada dispose actuellement de deux lignes directrices sur les études de biodisponibilité comparatives :

- Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.html>)
- Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>)

Ces documents ne contiennent pas d'orientations particulières sur la comparaison pharmacocinétique des PAIO génériques avec les produits de référence canadiens correspondants.

Le présent document fournit des orientations alignées sur les recommandations que le Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies de Santé Canada a présentées en novembre 2018.

## 2. Conseils sur la mise en œuvre

Les présentes lignes directrices devraient être lues conjointement avec les autres lignes directrices applicables, notamment :

- Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.html>)
- Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>)
- Utilisation d'un produit de référence étranger comme produit de référence canadien (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/produit-reference-canadien-ligne-directrice.html>)

Les sections suivantes fournissent des lignes directrices concernant spécifiquement les PAIO. En plus de passer en revue les présentes lignes directrices, nous vous encourageons à consulter Santé Canada au sujet des données requises pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un PAIO générique avant de déposer une présentation de drogue.

## 2.1 Équivalence du mécanisme et équivalence *in vitro*

Consultez l'Annexe I des lignes directrices actuelles de Santé Canada, intitulées Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale (<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>). Celle-ci contient des renseignements en matière de qualité, et les études *in vitro* des produits génériques administrés par inhalation. Outre la nécessité de réaliser les essais de développement décrits à la section 3 de ces lignes directrices, il convient de démontrer que les produits génériques administrés par inhalation orale sont équivalents au produit de référence à un certain nombre d'égards, notamment en ce qui concerne :

- la forme pharmaceutique
- les propriétés physicochimiques de la substance médicamenteuse et du médicament
- le mécanisme d'administration
- les résultats *in vitro*

Pour garantir l'équivalence entre les mécanismes d'administration, le PAIO générique devrait être suffisamment semblable au produit de référence en ce qui concerne ses propriétés physiques et ses caractéristiques de fonctionnement. Cela réduira au minimum la probabilité que l'utilisateur final commette une erreur, en particulier si celui-ci délaisse le produit de référence au profit du produit proposé. Toutes les différences qui existent entre le produit générique et le produit de référence devraient être évaluées. Les différences importantes devraient être justifiées par des données (par exemple, études de stabilité après ouverture chez les sujets qui n'ont jamais utilisé l'appareil et chez ceux formés à son utilisation) démontrant qu'elles n'exposent pas l'utilisateur à un risque inacceptable d'erreur. Une analyse du risque lié à l'utilisation devrait être effectuée pour examiner les différences entre le produit générique et le produit de référence. Celle-ci devrait aborder certains éléments comme :

- l'assemblage et la préparation de l'appareil pour administrer la bonne dose
- la technique appropriée pour utiliser l'appareil
- le démontage, l'entretien, le stockage et le nettoyage des composants réutilisables de l'appareil

## 2.2 Plan d'étude pharmacocinétique

En règle générale, les lignes directrices de Santé Canada au sujet du plan d'étude de biodisponibilité comparative s'appliquent aux études pharmacocinétiques comparatives sur les PAIO.

Il est généralement possible d'utiliser un plan d'étude croisé portant sur une dose unique, administrée à jeun, lorsque la biodisponibilité de l'absorption pulmonaire est telle que les concentrations du médicament dans le sang peuvent être mesurées de façon reproductible à l'aide d'une méthode d'essai validée.



Pour obtenir des indications complémentaires, veuillez consulter Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.html>).

### 2.2.1 Choix des sujets

Les études pharmacocinétiques comparatives sur les PAIO génériques peuvent être menées auprès de sujets en bonne santé. Il n'est pas nécessaire de les mener chez des patients.

### 2.2.2 Dose et administration

La concentration la plus élevée dans la série de produits proposés devrait être mise à l'essai *in vivo*. Toutes les concentrations non proportionnelles d'un point de vue pharmaceutique devraient être mises à l'essai. Consultez la section concernant les dispenses de démonstration de bioéquivalence pour les autres concentrations dans la série de produits proposés. Le nombre d'actionnements devrait être réduit au minimum, et l'adéquation de la sensibilité de l'essai devrait être garantie.

Il n'est pas nécessaire d'utiliser un bloc de charbon pour réduire la contribution de l'absorption gastro-intestinale dans les situations suivantes :

- La littérature publiée met en évidence une faible absorption gastro-intestinale
- Le profil pharmacocinétique permet de différencier l'absorption pulmonaire de l'absorption gastro-intestinale

Si la littérature publiée ou les études pilotes prévoient une absorption gastro-intestinale élevée et que les données pharmacocinétiques ne permettent pas de la différencier de l'absorption pulmonaire, il sera sans doute nécessaire de mener des études avec et sans bloc de charbon. Aux fins des présentes lignes directrices, une absorption gastro-intestinale qui représente 5 % ou plus de la SSC totale observée est considérée comme importante. Les promoteurs qui affirment que l'absorption gastro-intestinale du médicament à l'étude n'est pas importante devraient fournir des données probantes à l'appui provenant de publications évaluées par des pairs ou d'études pilotes appropriées menées avec et sans bloc de charbon de bois.

Les sujets qui participent aux études *in vivo* devraient être formés à l'utilisation du dispositif d'inhalation de façon normalisée, avant chaque séance de traitement, pour garantir un débit et une durée inspiratoires relativement constants. Ils devraient être invités à se rincer la bouche à l'eau et à recracher l'eau après chaque dose. Ils ne devraient pas avaler l'eau.

Il convient de ne pas utiliser de tube d'espacement (chambre de retenue d'aérosol, module complémentaire ou dispositif d'espacement) lors de l'administration de la dose aux sujets de l'étude, sauf si l'étiquetage approuvé au Canada pour le produit de référence indique que le produit doit uniquement être utilisé avec un tube d'espacement.

### 2.2.3 Temps d'échantillonnage

Le temps d'échantillonnage devrait au moins correspondre à la durée de l'absorption pulmonaire et de l'absorption gastro-intestinale (le cas échéant). Il peut être nécessaire de prélever les échantillons dans les 5 minutes qui suivent l'administration du médicament. Le temps d'échantillonnage sélectionné devrait être justifié et précisé dans le protocole d'étude.

## 2.2.4 Normes de bioéquivalence

Les normes de bioéquivalence à observer dans les études pharmacocinétiques comparatives sur les PAIO seront fondées sur la  $C_{max}$  et la SSC pour les formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale qui sont destinées à être libérées dans la circulation générale. Veuillez consulter les lignes directrices Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>).

Les normes de bioéquivalence peuvent être appliquées à la SSC partielle (SSCpartielle) lorsqu'il a été démontré que le paramètre permet de caractériser l'absorption pulmonaire à partir de la pharmacocinétique de l'ingrédient actif et de la forme pharmaceutique.

## 2.3 Dispense de démonstration de bioéquivalence pour les autres concentrations

En général, des études pharmacocinétiques sont nécessaires pour toutes les concentrations dans une série de produits proposés. Cependant, les promoteurs peuvent avancer une justification scientifique à une dispense d'études comparatives *in vivo* pour les concentrations plus faibles, en se fondant notamment sur la forme pharmaceutique et la proportionnalité des paramètres d'évaluation des résultats *in vitro* comme la dose administrée et la répartition granulométrique aérodynamique, y compris la masse de particules fines et d'autres classes granulométriques (le cas échéant). Les excipients devraient être qualitativement les mêmes entre les concentrations. Les différences entre les proportions, le cas échéant, devraient être justifiées du point de vue scientifique. L'incidence potentielle sur l'innocuité et l'efficacité du médicament proposé (par exemple, caractéristiques de dépôt et d'absorption dans les poumons) devrait être examinée.

## Glossaire

**Biodisponibilité** – Vitesse et degré d'absorption d'un médicament dans la circulation générale.

**Bioéquivalence** – Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois

**Bioéquivalent** – Le produit à l'essai et le produit de référence sont dits bioéquivalents lorsqu'ils contiennent un ou des médicaments identiques et que, après comparaison dans le cadre d'une étude de biodisponibilité appropriée, ils répondent aux normes de vitesse et de degré d'absorption précisées dans les lignes directrices Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques

**$C_{max}$  (concentration maximale observée)** – Concentration maximale (ou pic de concentration) observée.

**Étiquette** – Inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages ou s’y rapportant. (Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

**Excipient** – Tout ingrédient, à l’exclusion des substances médicamenteuses, incorporé dans une forme pharmaceutique en vue d’en améliorer la stabilité, l’utilité ou l’aspect ou d’en faciliter la préparation (par exemple, base, vecteur, enrobage, colorant, arôme, agent de conservation, stabilisant et véhicule).

**Forme pharmaceutique** – Ingrédient ou mélange d’ingrédients particuliers, c’est-à-dire de substances médicamenteuses et d’excipients en quantités précises, définissant un produit donné.

**PAIO** – Produit administré par inhalation orale

**SSC (surface sous la courbe)** – Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps. Le symbole SSC peut être qualifié par une durée précise (par exemple, 4 heures, ou  $SSC_{0-4h}$ ), le temps de la dernière concentration quantifiable ( $SSC_T$ ), l’infini ( $SSC_i$ ), ou par une SSC partielle ( $SSC_{partielle}$ ).

**CI** – Corticostéroïde inhalé

**BAAP** – Bêta-2 agonistes à action prolongée

**AMAP** – Antagonistes muscariniques à action prolongée

### 3. Pour nous joindre

Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP)  
Direction des produits thérapeutiques  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Indice de l’adresse : 0201D  
Santé Canada  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Courriel : [hc.bps.enquiries.sc@canada.ca](mailto:hc.bps.enquiries.sc@canada.ca)  
Téléphone : 613 946-6829  
Télécopieur : 613 941-0571