



ÉBAUCHE LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Préparation de données comparatives de biodisponibilité
pour les présentations de drogues dans le format CTD

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Ébauche date	2004/05/12
--------------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2004

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

Also available in English under the following Title: Preparation of Comparative Bioavailability Information for Drug Submissions in the CTD Format

N° de catalogue
ISBN

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 politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats 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 les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à 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 la ligne directrice, et ce, 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.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Définitions	<u>2</u>
1.1.1	Conditions au dépôt d'une PADN	<u>2</u>
1.1.2	Produit de référence canadien	<u>2</u>
1.1.3	Équivalence pharmaceutique	<u>3</u>
1.1.4	Déclaration d'équivalence	<u>3</u>
1.1.5	Bioéquivalence	<u>3</u>
2.	PRÉSENTATION DU DOSSIER	<u>4</u>
2.1	Plan type	<u>4</u>
2.2	Langage / Lisibilité et dimensions / Reliure et étiquetage des volumes / Nombre d'exemplaires / Pagination	<u>4</u>
3.	STRUCTURE DE LA PRÉSENTATION	<u>4</u>
3.1	Module 1: Information concernant l'administration et la posologie	<u>5</u>
1.1	Table des matières (modules 1 à 5)	<u>6</u>
1.2	Information sur la demande	<u>6</u>
1.3	Étiquetage du produit	<u>8</u>
1.4	Sommaires de Santé Canada	<u>8</u>
1.5	Déclaration sur l'évaluation environnementale	<u>12</u>
1.6	Documents pour examen par voie électronique	<u>12</u>
3.2	Module 2 : Sommaires du Common Technical Document	<u>12</u>
2.1	Table des matières du CTD (modules 2 à 5)	<u>12</u>
2.2	Introduction	<u>12</u>
2.3	Sommaire global sur la qualité	<u>12</u>
2.4-2.7	Sommaires et Aperçus des études cliniques et non cliniques	<u>13</u>
3.3	Module 3 : Qualité	<u>13</u>
3.4	Module 4 : Rapports sur les études non clinique	<u>13</u>
3.5	Module 5 : Rapports sur les études clinique	<u>13</u>
5.1	Table des matières du module 5	<u>13</u>
5.2	Tableau des études cliniques	<u>13</u>
5.3	Rapports sur les études cliniques	<u>13</u>
5.3.1	Rapports sur les études biopharmaceutiques	<u>13</u>
5.3.1.2	Rapports sur les études comparatives sur la biodisponibilité et la bioéquivalence	<u>13</u>
5.3.1.3	Rapports sur les études de corrélation in vivo et in vitro	<u>29</u>
5.3.1.4	Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains	<u>29</u>
5.4	Publications fondées sur l'étude	<u>32</u>

6.	ANNEXES	33
	Annexe A : Tableaux récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité	33
	Annexe B : Organisation informatique des présentations de données relatives aux études comparatives de biodisponibilité	35
	Attachement 1 : Exemple de premier fichier	37
	Attachement 2 : Exemple de deuxième fichier	38

SECTION 1

1. INTRODUCTION

La présente ligne directrice a pour objet de définir le Common Technical Document (CTD) de présentations de drogue nouvelle s'appuyant sur des études comparatives de la biodisponibilité afin d'établir l'innocuité et l'efficacité des produits. Cette ligne directrice fait aussi référence à certaines exigences techniques relatives à la réalisation et à l'analyse de ces études.

Très souvent, l'efficacité et l'innocuité d'une drogue, que ce soit un produit thérapeutique d'origine ou générique, se fondent sur une ou des études comparées de base de biodisponibilité. Les exemples suivants illustrent quelques cas de figures:

- l'introduction de nouvelles formes posologiques (p. ex., du comprimé à la gélule) ou encore de nouveaux dosages du médicament;
- le changement de formulation ou de procédé de fabrication d'un produit;
- l'« écart » entre la formule prête à être commercialisée et la ou les formules utilisées dans les essais cliniques;
- l'introduction d'une nouvelle drogue sur la base d'« équivalence » avec un produit de référence déjà commercialisé.

Comme la plupart des présentations de ce type sont des présentations abrégées de drogues nouvelles (PADN) pour la Direction des produits thérapeutiques (DPT), conformément aux exigences du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, cette ligne directrice est axée sur les présentations de ce type. Néanmoins, elle devrait être utile dans la préparation de présentations visant d'autres formes posologiques (p. ex., solutions buvables, suppositoires), ainsi que dans les suppléments aux présentations abrégées de drogues nouvelles, aux présentations de drogues nouvelles (PDN) et aux présentations supplémentaires de drogues nouvelles (S/PDN), et aux applications d'identification numérique de drogues (DIN) traitant d'études comparatives de biodisponibilité.

Dans la préparation de telles présentations, d'autres lignes directrices connexes de Santé Canada (SC) doivent également être consultées, lignes directrices qui respectent la conduite et l'analyse d'études sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, ainsi que l'étiquetage. Pour obtenir une liste complète des orientations, des politiques, des modèles et des formulaires de SC, il faudrait consulter le site Web de la DPT.

Les écarts, ajouts ou omissions par rapport aux lignes directrices en vigueur doivent être expliqués dans une note introductive ou une note insérée dans chaque section pertinente de la présentation, selon ce qui convient le mieux.

1.1 Définitions

1.1.1 Conditions au dépôt d'une PADN

Le paragraphe C.08.002.1 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues* définit comme suit les conditions au dépôt d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) :

« Le fabricant d'une drogue nouvelle peut déposer à l'égard de celle-ci une présentation abrégée de drogue nouvelle si, par comparaison à un produit de référence canadien :

- a. la drogue nouvelle est un équivalent pharmaceutique du produit de référence canadien;
- b. la drogue nouvelle est bioéquivalente au produit de référence canadien d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, si le ministre l'estime nécessaire, d'après les caractéristiques en matière de biodisponibilité;
- c. la voie d'administration de la drogue nouvelle est identique à celle du produit de référence canadien;
- d. les conditions thérapeutiques relatives à la drogue nouvelle figurent parmi celles qui s'appliquent au produit de référence canadien. »

En règle générale, tous les produits de commercialisation subséquente qui satisfont aux critères susmentionnés peuvent faire l'objet d'une PADN.

1.1.2 Produit de référence canadien

Un produit de référence canadien est défini comme suit à l'article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* :

- a. « une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur,

- b. une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, lorsqu'une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada, ou
- c. une drogue jugée acceptable par le ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, par comparaison à une drogue visée à l'alinéa a) ».

La politique de la Direction des produits thérapeutiques sur les *produits de référence canadiens* précise les critères d'acceptation pour l'utilisation d'un produit de référence canadien acheté à l'extérieur du Canada, conformément à l'alinéa c) ci-dessus.

1.1.3 Équivalence pharmaceutique

Comme le stipule l'article C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, équivalent pharmaceutique s'entend « d'une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes quantités d'ingrédients médicinaux identiques, sous des formes posologiques comparables, mais pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux ».

1.1.4 Déclaration d'équivalence

Comme le stipule le paragraphe C.08.004 (4) du *Règlement sur les aliments et drogues*, « l'avis de conformité délivré à l'égard d'une drogue nouvelle d'après les renseignements et le matériel contenus dans la présentation déposée conformément à l'article C.08.002.1 indique le nom du produit de référence canadien mentionné dans la présentation et constitue la déclaration d'équivalence de cette drogue ».

1.1.5 Bioéquivalence

La bioéquivalente est définie dans les Lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques sur la *Conduite et l'analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalente -- Partie A* comme une « forte ressemblance de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique), provenant de la même dose molaire, qui ne produiront probablement pas de différence clinique pertinente en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois ».

SECTION 2

2. PRÉSENTATION DU DOSSIER

Les rubriques qui suivent décrivent les conditions à respecter pour le dépôt d'une PADN selon le format du CTD.

2.1 Plan type

Une PADN devrait être présentée sous la forme de modules comme il est indiqué à la section 3.0 (*Structure de la présentation*) de ce guide. La section 4.0 (*Structure et contenu de présentations de drogue nouvelle dans le format CTD*) du document intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation des présentations de drogue nouvelle dans le format CTD* devrait être consultée pour obtenir des directives sur la façon de compléter les suppléments et les modifications nécessitant un préavis.

2.2 Langage / Lisibilité et dimensions / Reliure et étiquetage des volumes / Nombre d'exemplaires / Pagination

Une PADN devrait être présentée selon les critères spécifiques du dépôt d'une présentation sous format CTD mentionnés à la section 5.0 (*Dépôt de la présentation*) du document intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation de présentations de drogue nouvelle dans le format CTD*¹.

SECTION 3

3. STRUCTURE DE LA PRÉSENTATION

Si l'on utilise le format CTD pour des PADN, la présentation devrait être organisée de la même façon que pour une PDN, bien que certains modules du CTD n'ont pas à être présentés.

La majorité des PADN s'appuient sur une ou plusieurs études comparées de biodisponibilité. Quand on dépose une PADN sous format CTD, **seuls** les modules suivants sont habituellement exigés.

- Module 1: Information concernant l'administration et la posologie
 - 1.1 Table des matières (modules 1 à 5)

¹ Ce guide et le mot d'accompagnement devrait aussi être consultés en fonction de considérations générales sur la façon de compléter les présentations en format CTD.

- 1.2 Information sur la demande
- 1.3 Étiquetage du produit
- 1.4 Sommaires de Santé Canada
- 1.5 Déclaration sur l'évaluation environnementale
- 1.6 Documents pour examen par voie électronique

- Module 2 : Sommaires du CTD
 - 2.1 Table des matières du CTD (modules 2 à 5)
 - 2.2 Introduction
 - 2.3 Sommaire global sur la qualité

- Module 3: Qualité

- Module 5: Rapports des études cliniques
 - 5.1 Table des matières du module 5
 - 5.2 Tableau des études cliniques
 - 5.3 Rapports sur les études cliniques
 - 5.3.1 Rapports sur les études biopharmaceutiques
 - 5.3.1.2 Rapports sur les études comparatives de biodisponibilité (BD) et de bioéquivalence
 - 5.3.1.3 Rapports sur les études de corrélation *in vivo* et *in vitro*
 - *5.3.1.4 Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains
 - 5.3.7 Cahiers d'observations et listes de données individuelles sur les patients
 - 5.4 Références Bibliographiques

- * Les méthodes d'analyse et de bioanalyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalente ou des études de dissolution *in vitro* doivent, en règle générale, être présentées dans les rapports d'étude clinique. Toutefois, lorsqu'une méthode est utilisée dans plusieurs études, la méthode et sa validation doivent être expliquées une seule fois dans la partie 5.3.1.4 et citées dans les rapports d'étude clinique individuels appropriés.

3.1 Module 1: Information concernant l'administration et la posologie

Le module 1 doit inclure les documents administratifs régionaux et la proposition d'un étiquetage à utiliser dans la région.

Une vue d'ensemble du module 1 concernant les PADN figure ci-dessous. Les renseignements à fournir dans le module 1 sont précisés à la section 4.1 de la *Ligne directrice à l'intention de l'industrie* -

Préparation de présentations de drogue nouvelle dans le format CTD. Cependant, il est important de noter que des directives additionnelles concernant certaines sections sont indiquées dans la vue d'ensemble ci-dessous.

1.1 Table des matières (modules 1 à 5)

1.2 Information sur la demande

1.2.1 Formulaire de présentation de médicaments (HPB 3011 de Santé Canada)

1.2.2 Formulaire concernant les frais de présentation

1.2.3 Formulaire de certification de la présentation

1.2.4 Information sur les brevets

1.2.5 Information sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et sur les licences d'établissements (LE)

1.2.6 Lettres d'accès

1.2.7 Situation de l'enregistrement à l'étranger

1.2.8 Autres renseignements sur la demande

Cette section sert de référence à d'autres renseignements administratifs liés à la présentation que le demandeur peut déposer, parmi lesquels :

a. Produit de référence canadien

L'utilisation d'un produit de référence canadien dans l'étude comparative de biodisponibilité doit être confirmée par un reçu d'achat, par une confirmation écrite signée qui atteste que le produit de référence a été acheté au Canada, ou par la présentation des photocopies des étiquettes du produit qui montrent clairement l'appellation commerciale, la concentration du produit, le numéro de lot, la date d'expiration et le numéro d'identification du médicament (DIN) administré dans la bioétude.

Conformément au paragraphe c) de l'alinéa C.08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*, l'utilisation d'un produit de référence canadien acheté à l'extérieur du Canada doit être appuyée par une justification qui devrait figurer

dans cet alinéa. La justification devrait aborder tous les critères soulignés dans la politique sur les produits de référence canadiens et comprendra des données justificatives (p. ex. dissolution comparée) qui devraient être fournies dans les modules pertinents de la présentation au CTD (modules 2 à 5).

b. Demande d'exemption

En général, les résultats des études comparées sur la biodisponibilité devraient être fournies en guise de soutien de la sécurité et de l'efficacité de chaque produit proposé et de chaque concentration proposée qui se trouve dans une PADN. En l'absence de telles études, une justification appuyant une exemption de cette exigence devrait être fournie dans cet article pour chaque produit et chaque concentration.

Quand il existe plusieurs concentrations d'un même produit proposé et que le promoteur ne présente pas les données de biodisponibilité comparée de chaque concentration, celui-ci devra indiquer les raisons scientifiques de cette exemption. Cette justification doit fournir certaines réponses comme la nature de la cinétique de la drogue (p. ex., linéaire et non linéaire), la proportion des concentrations pour lesquelles les exemptions sont demandées, et la concentration à partir de laquelle une étude comparée de biodisponibilité a été menée.

L'énoncé de justification d'une demande d'exemption comprendra des données complémentaires (p.ex., données comparatives de dissolution) présentées dans le ou les modules pertinents de la demande au CTD (p. ex., modules 2 à 5). Les profils de dissolution comparative devraient être fournis dans le module 3, section 3.2.P.2 (élaboration des produits pharmaceutiques).

c. Certificats d'analyse

Les certificats d'analyse doivent être présentés dans cette section afin que l'on puisse vérifier la capacité (en regard du pourcentage inscrit sur le libellé de l'étiquette) du produit d'expérimentation et du produit de référence.

1.3 *Étiquetage du produit*

1.3.1 *Monographie du produit*

La monographie thérapeutique des produits de seconde mise en marché ou de mise en marché subséquent doit fournir des renseignements qui se rapportent directement à la sûreté et à l'efficacité d'emploi de la drogue nouvelle. Veuillez noter que les conditions thérapeutiques de la drogue nouvelle doivent figurer parmi celles qui s'appliquent au produit de référence canadien. Inclure dans la présentation une copie de l'étiquetage actuel et de la monographie thérapeutique du produit de référence. Toute divergence entre les monographies thérapeutiques doit faire l'objet d'une note renvoyant aux données justificatives. Des copies des données ou des références justifiant les divergences doivent être incluses dans la présentation. Veuillez noter que l'étiquetage doit être courant au moment de la délivrance de l'avis de conformité.

La monographie du produit doit inclure le ou les tableaux récapitulatifs des données comparatives de biodisponibilité (le format et le contenu des données sont présentés en annexe A). L'emplacement du ou des tableaux récapitulatifs dans la monographie du produit est indiqué dans la plupart des documents d'orientation de la Direction des produits thérapeutiques.

1.3.2 *Étiquettes intérieures et extérieures*

1.3.3 *Dépliants de conditionnement étrangers*

1.4 *Sommaires de Santé Canada*

1.4.1 *Document certifié d'information sur le produit*

1.4.2 *Synthèse globale : Bioéquivalence*

Une copie papier dûment remplie de la *Synthèse globale : Bioéquivalence* (SG:BE) concernant les études de bioéquivalence de base doit être inclus dans ce module. La version électronique du document doit être jointe au module 1.6.

Si la *Synthèse globale : Bioéquivalence* (SG:BE) qui est remplie pour les présentations ne dépend que études comparées de base sur la biodisponibilité pour établir la sécurité et l'efficacité, il n'est pas nécessaire de remplir les modules 2.4 à 2.7 du CTD.

Si la présentation comprend une ou plusieurs études comparatives fondamentales de biodisponibilité, ainsi que d'autres types d'études portant sur l'innocuité et l'efficacité, les modules 2.4 à 2.7 doivent être dûment remplis, que la SG-BE ait été remplie ou non pour les études comparatives fondamentales de biodisponibilité.

Si la présentation ne concerne qu'une solution pour usage parentéral, et que la monographie de produit a été fournie tel qu'indiqué ci-dessus, et que les données concernant l'équivalence et les caractéristiques pharmaceutiques de la formulation ont été présentées dans la partie Chimie et Fabrication de la présentation, alors aucun autre renseignement n'est requis dans le cadre du module 5 du présent document.

La SG:BE est considérée comme essentielle au processus d'évaluation. Elle doit contenir un résumé complet et intégré de l'ensemble des renseignements fournis dans la présentation, dans la mesure où ces renseignements concernent la comparabilité du produit avec le produit de référence canadien dont l'innocuité et l'efficacité ont été établies dans les conditions thérapeutiques proposées. Cette partie doit comporter une justification scientifique du plan d'étude utilisé, des paramètres évalués et des normes appliquées. Elle doit également comporter des renvois aux documents d'appoint fournis dans le module 5 (Rapports d'étude clinique).

Le modèle de la SG:BE contient des références pour les renseignements suivants : (qui ne font pas nécessairement partie du ou des rapports sur les études cliniques présentés dans le module 5)

Caractéristiques physico-chimiques

Il faudrait inclure ici des renseignements caractérisant les propriétés physico-chimiques de la drogue, p. ex., les valeurs de pK_a , le poids moléculaire, la solubilité dans l'eau (g/mL), la chiralité et le polymorphisme.

Pharmacologie

Cette section devrait comporter un résumé concis des caractéristiques importantes des actions pharmacologiques de la drogue, p. ex., le foyer et le mécanisme d'action.

Pharmacocinétique

Présenter ici des renseignements sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la drogue. La nature et l'étendue de tout effet de premier passage, l'existence ou non d'une relation directe entre les concentrations plasmatiques et la dose (c.-à-d., la linéarité ou non de la pharmacocinétique), ainsi que les valeurs de demi-vie ($T_{1/2}$), la clairance, le volume de distribution et la fraction excrétée devraient être établis à partir des renseignements synthétisés dans cette section. Ces renseignements, conjugués à ceux fournis dans la section **Classification du produit médicamenteux**, sont importants pour établir le type et le nombre d'études qui doivent être effectuées pour étayer chaque PADN.

- **Absorption** - présenter les renseignements suivants caractérisant les propriétés de la drogue : surface sous la courbe (SSC), moment où l'on observe la concentration maximale (T_{max}), la concentration maximale observée (C_{max}), le moment où la drogue commence à agir et l'effet de la prise de nourriture sur l'absorption. D'autres caractéristiques de la cinétique de l'absorption (p. ex., la stéréospécificité et la relation absorption-dose ou absorption-concentration) doivent également être déclarées.
- **Distribution** - fournir des renseignements sur le degré de fixation aux protéines, les sites de distribution, en veillant à préciser si la drogue traverse la barrière hémato-encéphalique.
- **Métabolisme** - préciser le ou les sites et la ou les voies du métabolisme. Caractériser les métabolites pour ce qui est de leur activité biologique/pharmacologique et préciser s'il y a induction d'enzymes métabolisant la drogue. Préciser le degré du métabolisme de premier passage et si le métabolisme est limité en fonction de la capacité.
- **Élimination** - préciser la ou les voies, le pourcentage d'élimination et la demi-vie terminale ($T_{1/2}$).

Classification du produit médicamenteux

À partir de la synthèse des renseignements scientifiques et médicaux présentés ci-dessus, classer le produit médicamenteux selon l'une des catégories suivantes :

- i. formulation à libération classique (immédiate) à pharmacocinétique non complexe ou non variable

- ii. formulation à libération modifiée à pharmacocinétique non complexe ou non variable
- iii. formulation à libération classique (immédiate) à pharmacocinétique complexe ou variable
- iv. formulation à libération modifiée à pharmacocinétique complexe ou variable

Le plan d'étude, les paramètres pharmacocinétiques et les normes de bioéquivalente à utiliser en vue d'une déclaration de bioéquivalente doivent convenir aux caractéristiques du produit médicamenteux. À cet égard, les caractéristiques de l'ingrédient médicinal (substance médicamenteuse active) et du produit pharmaceutique (forme posologique) doivent être prises en considération. Pour une description des caractéristiques à utiliser afin de classer le produit pharmaceutique, se reporter aux lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques intitulées *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalente - - Parties A et B et Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité -- Rapport C*.

Résumé des études de biodisponibilité et de bioéquivalente

Cette partie de la SG:BE doit inclure les résumés de chaque étude effectuée en vue d'établir la biodisponibilité et la bioéquivalente de chaque formulation et comporter des renvois aux documents d'appoint fournis dans le module 5 (Rapports d'étude clinique).

Toutes les demandes d'exemption et les énoncés de justification doivent être inclus dans le module 1.2.8 (Autres renseignements sur la présentation).

Par exemple, lorsque l'on envisage de commercialiser plusieurs concentrations d'un même produit, si la formulation de chaque concentration contient les mêmes ingrédients médicinaux et ingrédients non médicinaux dans les mêmes proportions, les résultats d'une seule étude comparative de biodisponibilité peuvent être extrapolés à toutes les concentrations dans la série. À cet égard, se reporter à la politique de la Direction des produits thérapeutiques sur la *Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes orales solides*. Toutefois, si le promoteur de la drogue ne présente pas de données sur la biodisponibilité comparée de chaque formulation, il doit dans tous les cas indiquer les raisons scientifiques de cette exemption.

De même, si la présentation porte sur une solution (p. ex., solution orale, sirop, solution topique) qui ne devrait pas, de l'avis du promoteur, faire l'objet d'une étude de biodisponibilité comparée, celui-ci doit justifier scientifiquement sa prétention (p. ex., voir les politiques de la Direction des produits thérapeutiques sur les sujets suivants : *Biodisponibilité - Exemption à l'égard des études comparatives pour solutions orales, Présentations de médicaments topiques génériques, Présentations de médicaments injectables génériques*).

1.5 Déclaration sur l'évaluation environnementale

1.6 Documents pour examen par voie électronique

Les documents pour examen par voie électronique qui doivent être déposés avec les versions papier doivent être insérés ici, y compris la monographie du produit, les résumés sur la qualité et la Synthèse globale : Bioéquivalence (SG:BE) en WordPerfect® ainsi que l'ensemble des données de la SG:BE (formater les fichiers *.inf et *.dat sous forme ASCII). L'ensemble des données requises doit être fourni dans une version informatique lisible par un ordinateur comme il est décrit en annexe B.

La section 4.1 de la Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation des présentations de drogue nouvelle en format CTD devrait être consultée pour l'obtention d'autres lignes directrices respectant les documents d'examen électroniques déposés conjointement avec une demande de documents en format CTD.

3.2 Module 2 : Sommaires du Common Technical Document

Le format de la table des matières du module 2 doit être conforme à la ligne directrice *ICH M4, Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

2.1 Table des matières du CTD (modules 2 à 5)

Ce document présente un aperçu du sommaire des modules 2, 3, 4 (le cas échéant) et 5.

2.2 Introduction

2.3 Sommaire global sur la qualité

2.4-2.7 Sommaires et Aperçus des études cliniques et non cliniques

Veillez prendre note que si l'on remplit la Synthèse globale : Bioéquivalence (SG:BE) pour des demandes qui ne dépendent que des études comparatives de base de biodisponibilité pour déterminer la sécurité et l'efficacité, il n'est pas nécessaire de remplir aux modules 2.4 à 2.7 du CTD.

Si la présentation comprend une ou plusieurs études comparatives fondamentales de biodisponibilité, ainsi que d'autres types d'études portant sur l'innocuité et l'efficacité, les modules 2.4 à 2.7 doivent être dûment remplis, que la SG-BE ait été remplie ou non pour les études comparatives fondamentales de biodisponibilité.

3.3 Module 3 : Qualité

Les renseignements à fournir dans ce module doivent être présentés selon les lignes directrices et les politiques de SC qui ont trait à la qualité.

3.4 Module 4 : Rapports sur les études non cliniques

En règle générale, il n'est pas nécessaire de remplir ce module.

3.5 Module 5 : Rapports sur les études cliniques

5.1 Table des matières du module 5

Cette partie ne doit comprendre que le sommaire du module 5. Le format de la table des matières du module 5 doit être conforme à la ligne directrice *ICH M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

5.2 Tableau des études cliniques

5.3 Rapports sur les études cliniques

5.3.1 Rapports sur les études biopharmaceutiques

5.3.1.2 Rapports sur les études comparatives sur la biodisponibilité et la bioéquivalence

Les rapports sur les études cliniques doivent être structurés selon la ligne directrice l'ICH (E3) : *Structure et contenu des rapports d'étude clinique*.

Cette partie de la présentation doit comporter une description circonstanciée de chaque étude effectuée en vue d'établir la biodisponibilité relative et, partant, la bioéquivalente de chaque formulation. Les résumés de section doivent refléter les données quantitatives et qualitatives à l'état brut. À cet effet, le promoteur devra établir une compilation des tableaux et des graphiques récapitulatifs et les présenter de la manière indiquée dans les lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques sur la *Conduite et l'analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence -- Parties A et B*.

Les résumés de section doivent comprendre des descriptions factuelles et concises des méthodes et des matériels utilisés, une présentation des résultats et une évaluation critique du plan d'étude, des méthodes d'analyse et de l'analyse statistique des données.

Tous ces renseignements doivent être présentés d'une manière suffisamment détaillée pour permettre une évaluation indépendante de la drogue. Il est important que le résumé des données sur la bioéquivalente indique, de façon claire et non ambiguë, les formulations chimiques et pharmaceutiques utilisées dans l'étude de la drogue.

Tout modification, divergence ou infraction par rapport aux protocoles doit être soulignée, expliquée en détail et faire l'objet d'un renvoi au protocole d'étude original.

En règle générale, il est rare que le rapport d'étude clinique sur un essai comparatif de biodisponibilité et de bioéquivalente comporte toutes les sections relevées dans les directives de la ligne directrice l'ICH (E3). Certains points spécifiques de plusieurs sections resteront sans objet. Par exemple, la section 11.4 (Résultats en matière d'efficacité et mise en tableaux des données de chaque patient) ne s'appliquera probablement pas ainsi que les sections suivantes :

Section 11.4.2

Section 11.4.2.1	Rajustement dus aux variables
Section 11.4.2.3	Analyses intérimaires et surveillance des données
Section 11.4.2.4	Études multicentriques
Section 11.4.2.5	Comparaison multiple et multiplicité
Section 11.4.2.6	Utilisation d'un « sous-ensemble d'efficacité » des patients

Section 11.4.2.7	Études produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence
Section 11.4.2.8	Examen des sous-groupes

Section 11.4.3 Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction

Section 11.4.4 Dose du médicament, concentration du médicament et relations avec la réaction

Section 11.4.5 Interactions médicament-médicament et médicament-maladie

Section 11.4.6 Représentations par patient

Cependant, la section 11.4.2.2 (Traitement des abandons et des données manquantes) et la section 11.4.7 (Conclusions au sujet de l'efficacité) doivent être remplies.

Les sections du rapport d'étude clinique (E3) qui sont sans objet doivent apparaître dans la table des matières du rapport d'étude clinique avec la mention « sans objet ». Toutefois, il n'est pas nécessaire d'inclure d'onglets pour ces sections dans le corps du rapport. Les mêmes directives s'appliquent à la table des matières du module 5 de la présentation si les sections du rapport d'étude clinique (E3) y figurent.

Les grandes lignes d'un rapport d'étude clinique pour une étude comparative de biodisponibilité sont décrites ci-dessous. Toutes les sections doivent être remplies sauf si elles s'avèrent sans objet. Pour les sections à remplir, il est conseillé de suivre à la lettre les lignes directrices l'ICH E3, *Structure et contenu des rapports d'étude clinique*, sauf exceptions indiquées ci-dessus.

1. PAGE DE TITRE
2. RÉSUMÉ
3. TABLE DES MATIÈRES DE CHAQUE RAPPORT D'ÉTUDE CLINIQUE
4. LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS DES TERMES
5. ÉTHIQUE
 - 5.1 Comité d'éthique indépendant (CEI) ou Conseil d'évaluation des établissements (CEE)

- 5.2 Étude menée conformément à l'éthique
- 5.3 Information et consentement des patients

6. CHERCHEURS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ÉTUDE

Cette section de la présentation, outre les renseignements détaillés dans la ligne directrice l'ICH E3, doit comporter le lieu géographique de l'installation ou des installations de l'étude, de même que les noms, les adresses et les numéros de téléphone et de télécopies des responsables de la mise en oeuvre de l'étude.

7. INTRODUCTION

8. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

9. PLAN DE L'ÉTUDE

9.1 Conception et plan d'ensemble de l'étude - Description

Cette section doit comporter une brève description de l'étude (en 2 ou 3 phrases) conformément à la ligne directrice l'ICH E3.

9.2 Discussion au sujet de la conception de l'étude, notamment du choix des groupes témoins

Cette section doit décrire de façon détaillée les questions liées au plan d'étude en tenant compte des lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques intitulées *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalente -- Parties A et B*. Voici quelques exemples de sujets d'intérêt:

- problèmes potentiels associés à l'utilisation d'un plan croisé, p. ex. rémanence des effets du traitement durant l'étude et durée de l'étude (possibilité de changement spontané de l'état de santé des sujets);
- sélection de patients par opposition à des sujets sains;
- en l'absence de randomisation, façon dont les autres techniques utilisées, le cas échéant, ont permis d'éviter le biais de sélection systématique;
- périodes d'élimination;
- justification de la dose choisie;
- explication de la sélection de l'intervalle posologique pour les études à doses multiples, le cas échéant;
- traitement des taux endogènes de l'analyte d'intérêt.

- 9.3 Sélection de la population de l'étude
 - 9.3.1 Critères d'inclusion
 - 9.3.2 Critères d'exclusion
 - 9.3.3 Patients éliminés du traitement ou de l'évaluation

- 9.4 Traitements

- 9.4.1 Traitements administrés
- 9.4.2 Noms des produits à l'étude

En ce qui concerne les renseignements à récapituler et à soumettre sur le produit d'essai et le produit de référence utilisés dans l'étude, préciser ce qui suit :

- i. les concentrations disponibles pour le produit d'essai et le produit de référence;
- ii. les concentrations comparées;
- iii. en ce qui concerne le produit d'essai, sous forme de tableau pour chaque concentration, la proportion (en pourcentage) de l'excipient et de la substance médicamenteuse par rapport au poids total de base (w/w);
- iv. la provenance du produit de référence (renvoi à la documentation sur le produit de référence canadien présentée au module 1.2.8);
- v. le numéro de lot, l'activité (teneur médicamenteuse mesurée) et la date de fabrication du produit de référence et du produit d'essai, ainsi que la date limite d'utilisation du produit de référence (renvoi à la documentation sur les certificats d'analyse présentée au module 1.2.8).

* En ce qui concerne le produit de référence, comme des différences dans l'excipient et/ou le procédé de fabrication peuvent donner lieu à des différences dans la biodisponibilité du produit, l'étude comparative de biodisponibilité devrait être effectuée à l'aide du produit commercialisé au Canada par l'innovateur, que l'on utilisera comme étalon de référence. À cet égard, une preuve d'achat démontrant que le produit a été acheté au Canada et indiquant l'identification numérique de drogue (DIN), la date limite d'utilisation et le numéro de lot font partie des renseignements à soumettre dans le module 1 (section 1.2.8). Des exceptions à l'utilisation d'un produit de référence canadien peuvent être envisagées conformément aux critères énoncés dans la politique de la Direction des produits thérapeutiques sur le *Produit de référence canadien*. Si on utilise un produit de référence non canadien, il faut présenter des données à l'égard de chacun des critères stipulés dans cette politique (dans le module 1, section 1.2.8.).

9.4.3 Méthode de répartition des patients entre les groupes de traitement

De façon générale, dans les études comparatives de biodisponibilité, la répartition se fait par assignation aléatoire.

Une description détaillée de la méthode de randomisation, notamment de la manière dont on l'a exécutée, devrait figurer à l'annexe 16.1.7 où l'on mentionnera des références au besoin. Un tableau des codes de randomisation, de l'identificateur de patient et du traitement devrait également figurer à l'annexe. Dans le cas d'une étude multicentrique, les renseignements devraient être ventilés par centre. Il faudrait expliquer la méthode de génération des nombres aléatoires.

9.4.4 Sélection des doses à l'étude

9.4.5 Sélection et chronologie de la dose de chaque patient

Il faudrait décrire la chronologie (heure de la journée, intervalle) de l'administration ou noter que ce facteur n'est pas précisé, le cas échéant.

Il faudrait aussi fournir des renseignements sur la façon dont la dose est administrée, p. ex. le volume, le type et la température du liquide absorbé en même temps que la dose.

9.4.6 Insu

9.4.7 Traitement antérieur et concomitant

9.4.8 Respect du traitement

9.5 Variables d'efficacité et d'innocuité

9.5.1 Mesures d'efficacité et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif

9.5.2 Pertinence des mesures

En règle générale, le sang est le fluide biologique que l'on prélève pour doser les concentrations d'analyte dans le serum ou le plasma. Cependant, il peut arriver que d'autres prélèvements biologiques, autres que sanguins soient prélevés. Dans ce cas, ceux-ci doivent être présentés dans cette section ainsi que la raison pour laquelle un prélèvement différent a été effectué.

Le volume total des prélèvements de fluides par sujet et à chaque phase de l'étude doit être présenté en regard de la sécurité du sujet et des répercussions potentielles sur les données de la concentration du plasma.

Grâce aux progrès réalisés dans les méthodes d'analyse, on prévoit que certaines autorisations données dans le passé concernant l'évaluation de la biodisponibilité à partir du métabolite (plutôt qu'à partir du composé d'origine) ne sera plus valable. En conséquence, dans la plupart des cas, l'évaluation de la biodisponibilité devra se faire à partir du composé d'origine.

Si l'évaluation devait se faire à partir du métabolite, il faudrait en donner la raison dans cette section.

9.5.3 Principales variables d'efficacité

Sans objet.

9.5.4 Mesures des concentrations de médicaments

9.6 Assurance de la qualité des données

9.7 Méthodes statistiques prévues dans le protocole et détermination de la taille de l'échantillon

9.7.1 Plans statistiques et analytiques

Cette section doit être remplie selon la ligne directrice l'ICH E3. En des termes généraux, cette section donne une description des analyses prévues dans le protocole.

Cette section met l'accent sur les analyses, les comparaisons et les tests statistiques prévus au protocole tandis que la section 11.4.2 met en évidence les analyses statistiques effectivement utilisées.

9.7.2 Détermination de la taille de l'échantillon

En regard de la partie 3.3 de la ligne directrice de la DPT, *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A : Formes pharmaceutiques orale à effet systémique*, une explication au sujet de la taille de l'échantillon doit être présentée, y compris un calcul.

La section 10.1 devrait présenter le nombre réel de sujets qui ont participé à l'étude et le nombre de sujets qui ont terminé l'étude (conformément à la ligne directrice ICH E3).

9.8 Modifications du déroulement de l'étude ou des analyses prévues

10. PATIENTS À L'ÉTUDE

10.1 Patients rejetés

10.2 Écarts par rapport au protocole

11. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

11.1 Ensemble de données analysées

De façon générale, cette section (décrite dans la ligne directrice ICH E3) ne s'applique pas aux études comparatives de biodisponibilité.

11.2 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base

En se reportant, au besoin, aux lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques concernant la *Conduite et l'analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence -- Parties A et B*, il faut présenter un résumé des renseignements suivants :

- i. choix des sujets d'études
- ii. caractéristiques des sujets (p. ex., âge, rapport taille/poids, santé et origine ethnique),
- iii. antécédents médicaux généraux et résultats des examens physiques
- iv. résultats des examens biochimiques du sang
- v. résultats des examens hématologiques
- vi. résultats de l'analyse biochimique de l'urine
- vii. résultats de la recherche de drogues d'abus dans l'urine
- viii. valeurs du site d'étude pour les éléments iv à vii

Les éléments iii à viii ci-dessus devraient être traités comme suit.

- a. Les examens médicaux et tests cliniques effectués avant et (ou) après l'étude devraient être énumérés à la section 9.5.1 (Mesures d'efficacité et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif), conformément à la ligne directrice ICH E3.

- b. Tous les résultats à l'extérieur des valeurs normales du site d'étude, la cause de l'anormalité des valeurs et ses conséquences sur les résultats de l'étude devraient être expliqués à la section 12.4.1. La section 14.3.4 doit fournir une liste de toutes les valeurs de laboratoire anormales par patient selon le format décrit à la section 12.4.1.

11.3 Mesures du respect du traitement

Sans objet.

11.4 Résultats en matière d'efficacité et mise en tableaux des données de chaque patient

11.4.1 Analyse d'efficacité

11.4.2 Questions statistiques et analytiques

Cette section doit être remplie selon la ligne directrice l'ICH E3.

Pour une description des données à consigner, des paramètres pharmacocinétiques, des analyses statistiques à effectuer et du plan type à suivre pour la présentation des résultats dans le rapport de bioéquivalence, se reporter aux lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques concernant la *Conduite et l'analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence -- Parties A et B et Rapport C du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité*.

En résumé, il faut présenter sous forme de tableaux les concentrations mesurées de l'analyte pour chaque sujet (et présentées en annexe 16.2.6). Toute différence par rapport au protocole d'étude soumis doit être signalée et expliquée. Ces données doivent également être présentées dans le formulaire informatique décrit à l'annexe B.

Fournir les courbes linéaires et semi-logarithmiques des concentrations en fonction du temps pour chaque sujet et pour chaque forme pharmaceutique en annexe 16.2.6. Présenter également, pour au moins quatre points au cours de la phase log-linéaire terminale de la courbe, les lignes de régression utilisées pour évaluer la constante de vitesse terminale de disposition (λ). Les paramètres pharmacocinétiques devraient être présentés sous forme de tableau pour chaque sujet selon la forme pharmaceutique. Indiquer également leur méthode d'estimation.

Les tableaux d'analyse de variance (ANOVA) soumis devraient inclure les tests statistiques appropriés de tous les effets prévus dans le modèle. Les analyses devraient faire état de toutes les données sur tous les sujets. L'exclusion de certaines valeurs ou de certains sujets doit être justifiée. Il faudrait effectuer une ANOVA portant sur les données brutes (non transformées) de T_{max} et de C_{max} , ainsi que sur les données de la SSC_T , de la SSC_1 et de la C_{max} après transformation logarithmique. Les résultats doivent être présentés sous forme de tableaux, notamment les renseignements dont il est fait état dans les directives susmentionnées.

Les ratios de la SSC_T et de la C_{max} pour le produit d'essai et pour le produit de référence, ainsi que l'intervalle de confiance de part et d'autre de la SSC moyenne, doivent être exprimés tant sous forme de valeurs non corrigées que de valeurs corrigées en fonction de la teneur mesurée (activité).

Si des méthodes différentes sont utilisées, une explication doit être présentée ainsi qu'une justification du changement.

11.4.2.1 Rajustements dus aux variables

En règle générale, cette section ne s'applique pas aux études comparatives de biodisponibilité.

11.4.2.2 Traitement des abandons et des données manquantes

Un rapport doit être présenté pour chaque patient qui abandonne l'étude ainsi que la raison pour laquelle le patient s'est retiré. La date du retrait du patient doit être fournie (p. ex., avant l'analyse des échantillons). Si le protocole n'a pas été suivi en matière d'abandon du traitement ou de retrait, la raison de la violation du protocole doit être expliquée.

Les procédures à suivre dans le cas de données manquantes (p. ex., un sujet ambulatoire ne s'est pas présenté à une ou plusieurs séances de prélèvements), doivent être présentées.

En regard à la partie 3.4 de la ligne directrice de la DPT, *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence -- Partie A : Formes orales solides*, les données sur la concentration de plasma des sujets retirés de l'étude en raison de réactions indésirables à la drogue d'étude, doivent être présentées en annexe 16.2.5.

11.4.2.3 Analyses intérimaires et surveillance des données

Sans objet.

11.4.2.4 Études multicentriques

Sans objet.

11.4.2.5 Comparaison multiple et multiplicité

Sans objet.

11.4.2.6 Utilisation d'un « sous-ensemble d'efficacité » des patients

Sans objet.

11.4.2.7 Études produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence

Sans objet.

11.4.2.8 Examen des sous-groupes

Sans objet.

11.4.3 Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction

Cette section doit être remplie selon la ligne directrice l'ICH E3. En des termes généraux, cette section donne une brève description des données présentées dans des tableaux et des diagrammes en annexe 16.2.6.

11.4.4 Dose du médicament, concentration du médicament et relations avec la réaction

Sans objet.

11.4.5 Interactions médicament-médicament et médicament-maladie

Sans objet.

11.4.6 Représentations par patient

Sans objet.

11.4.7 Conclusions au sujet de l'efficacité

Une explication des conclusions sur l'efficacité doit être présentée dans cette section.

12. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

12.1 Ampleur de l'exposition

Sans objet.

12.2 Événements indésirables (EI)

12.2.1 Bref résumé des événements indésirables

Cette section doit présenter un bref résumé des événements indésirables et des effets secondaires. Pour les études comparatives de biodisponibilité, ce récapitulatif peut reprendre les renseignements pertinents présentés dans les sections 12.2.2 (Présentation des événements indésirables), 12.2.3 (Analyse des événements indésirables) et 12.2.4 (Liste des événements indésirables par patient), au lieu de présenter chacune de ces sections de façon séparée (p. ex., les sections 12.2.1 à 12.2.4).

Les événements indésirables doivent être présentés sous forme de tableaux dans la section 14.3.1. Le ou les tableaux devront comporter l'identification du sujet, la période, le groupe de traitement, l'événement indésirable, la manière dont on en a pris connaissance, la durée requise du traitement, la fréquence, les résultats, la sévérité et la relation avec la drogue d'étude.

12.2.2 Représentation des événements indésirables

Se reporter à la section 12.2.1 ci-dessus.

12.2.3 Analyse des événements indésirables

Se reporter à la section 12.2.1 ci-dessus.

12.2.4 Liste des événements indésirables par patient

Se reporter à la section 12.2.1 ci-dessus.

12.3 Décès, autres événements indésirables sérieux et autres événements indésirables importants

12.3.1 Liste de décès, d'autres événements indésirables sérieux et d'autres événements indésirables importants.

12.3.1.1 Décès

12.3.1.2 Autres événements indésirables sérieux

12.3.1.3 Autres événements indésirables importants

12.3.2 Exposés sur les décès, les autres événements indésirables sérieux et les autres événements indésirables importants

12.3.3 Analyse et discussion au sujet des décès, des autres événements indésirables sérieux et des autres événements indésirables importants

12.4 Évaluation de laboratoire clinique

12.4.1 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient (16.2.8) et de chaque valeur de laboratoire anormale (14.3.4)

12.4.2 Évaluation de chaque paramètre de laboratoire

En règle générale, cette section (c.-à-d. les sections 12.4.2.1 à 12.4.2.3) est sans objet.

12.4.2.1 Valeurs de laboratoire dans le temps

12.4.2.2 Modifications individuelles touchant le patient

12.4.2.3 Anormalités individuelles cliniquement importantes

12.5 Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité.

12.6 Conclusions au sujet de l'innocuité

13. DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

14. TABLEAUX, FIGURES ET GRAPHIQUES MENTIONNÉS NE FIGURANT PAS DANS LE TEXTE

Cette section devra être remplie selon les lignes directrices de la l'ICH E3.

14.1 Données démographiques

14.2 Données sur l'efficacité

Voici certains exemples de tableaux récapitulatifs qui pourraient être inclus sont les suivants:

- définition des paramètres pharmacocinétiques;
- tableaux récapitulatifs des données comparatives de biodisponibilité (voir annexe A);
- récapitulatif des résultats de l'analyse statistique (c.-à-d. le rapport [en pourcentage] des moyennes des données mesurées et des données corrigées sur l'activité, et leur intervalle de confiance géométrique respectif);
- récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques individuels et moyens du produit à l'essai;
- récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques individuels et moyens du produit de référence

14.3 Données sur l'innocuité

14.3.1 Représentations des événements indésirables

14.3.2 Liste des décès et des autres événements indésirables sérieux et importants

14.3.3 Exposés sur les décès et sur les autres événements indésirables sérieux et sur certains autres événements indésirables importants

14.3.4 Liste des valeurs de laboratoire anormales (chaque patient)

15. LISTE DES RÉFÉRENCES

16. ANNEXES

16.1 RENSEIGNEMENTS SUR L'ÉTUDE

16.1.1 Protocole et modification du protocole

16.1.2 Cahier d'observations (une page seulement)

- 16.1.3 Liste des CEI ou des CEE (ainsi que le nom du président du comité) - Échantillons représentatifs des renseignements écrits à l'intention du patient et de formulaires de consentement.
- 16.1.4 Liste des chercheurs et des autres principaux participants à l'étude, y compris de brefs curriculum vitae (une page) ou des résumés équivalentes de la formation et de l'expérience pertinentes en vue de mener une étude clinique.
- 16.1.5 Signatures des chercheurs principaux ou des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur.
- 16.1.6 Liste des patients qui reçoivent des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude à partir de lots spécifiques, quand on a utilisé plus d'un lot
- 16.1.7 Schéma et codes de randomisation (identification des patients et affectation au traitement)
- 16.1.8 Certificats de vérification (le cas échéant) (se reporter aux annexes IVa et IVb de la présente directive)
- 16.1.9 Documentation sur les méthodes statistiques

Le rapport statistique doit être présenté dans cette annexe. Consulter également l'annexe VIII de la ligne directrice l'ICH E3 (directive pour la section 11.4.2 - Questions statistiques et d'analyse et l'annexe 6.1.9).
- 16.1.10 Documentation sur les méthodes de normalisation et les procédures d'assurance de la qualité interlaboratoires, le cas échéant.
- 16.1.11 Publications fondées sur l'étude
- 16.1.12 Publications importantes dont la référence figure dans le rapport

16.2 LISTE DES DONNÉES SUR LES PATIENTS

- 16.2.1 Patients rejetés
- 16.2.2 Écarts par rapport au protocole
- 16.2.3 Patients exclus de l'analyse de l'efficacité

16.2.4 Données démographiques

16.2.5 Données sur le respect du traitement ou sur la concentration du médicament (le cas échéant)

16.2.6 Données sur les réactions individuelles en matière d'efficacité

Voici des exemples de tableaux et de figures qui peuvent être inclus en annexe :

- concentrations plasmatiques individuelles et moyennes mesurées à chaque échantillonnage pour le produit d'essai;
- concentrations plasmatiques individuelles et moyennes mesurées à chaque échantillonnage pour le produit de référence;
- SSC cumulée du produit d'essai;
- SSC cumulée du produit de référence;
- profils linéaires individuels et moyens des concentrations en fonction du temps pour le produit d'essai et le produit de référence;
- profils semi-logarithmiques individuels et moyens des concentrations en fonction du temps pour le produit d'essai et le produit de référence.

16.2.7 Liste des événements indésirables (chaque patient)

16.2.8 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient.

16.3 CAHIERS D'OBSERVATIONS (CO)

16.3.1 CO des décès, des autres événements indésirables sérieux et des retraits pour cause d'EI.

Se reporter au module 5.3.7.

16.3.2 Autres CO présentés

Se reporter au module 5.3.7.

16.4 LISTES DE DONNÉES INDIVIDUELLES SUR LES PATIENTS (Listes d'archives américaines)

Consulter le module 5.3.7.

16.5 RAPPORT D'ÉTUDES D'ANALYSE

Consulter le paragraphe « Méthodes de dosage » à la section 5.3.1.4 (Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains).

16.6 RAPPORT DE VALIDATION DES ANALYSES

Consulter le paragraphe « Méthodes de dosage » à la section 5.3.1.4 (Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains).

5.3.1.3 Rapports sur les études de corrélation *in vivo* et *in vitro*

Les études de dissolution *in vitro* qui donnent des renseignements sur la bioéquivalence et la biodisponibilité, y compris les études qui ont pour but d'établir les corrélations entre l'*in vivo* et l'*in vitro*, doivent être décrites dans cette section. Les rapports des expérimentations de dissolution *in vitro* utilisés pour le contrôle de la qualité des lots ou la diffusion des lots devront être présentés dans la section sur la qualité de la demande en format CTD.

Veillez prendre note qu'à l'heure actuelle, la DPT n'accepte pas les études de corrélation entre l'*in vivo* et l'*in vitro* comme preuve d'innocuité et d'efficacité de la drogue d'étude en remplacement des études de base *in vivo*. Ce module est inclus dans le sommaire seulement comme référence dans le cas éventuel où, plus tard, de telles études de corrélation deviendraient acceptables.

5.3.1.4 Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains

- * Les méthodes d'analyse et de bioanalyse dans le cas d'études de biodisponibilité ou de bioéquivalence ou d'études de dissolution *in vitro* doivent normalement être présentées dans les rapports d'étude clinique. Cependant, lorsqu'une méthode est utilisée dans de plusieurs études, la méthode ainsi que sa validation ne devront être présentées qu'une seule fois à la section 5.3.1.4 et mentionnées dans les rapports d'étude clinique appropriés.

Méthodes de dosage

Des preuves indiquant que la méthode d'analyse utilisée répond aux besoins, qu'elle est fiable et reproductible doivent être soumises. Sans être limités aux points suivants, les renseignements présentés doivent inclure au moins ce qui suit :

- i. modes opératoires normalisés (MON)** pour les aspects de l'analyse qui sont essentiels à l'évaluation de la validité de la méthode utilisée, tels que la préparation et la stabilité des échantillons, les critères concernant l'acceptation et le rejet des données (p. ex., analyse répétée, contrôles de la qualité, courbes étalons), etc.
- ii. une description de la méthodologie suivie**
- iii. des copies des références documentaires citées
- iv. des détails sur les caractéristiques spécifiques de la méthode utilisée par le centre d'analyse (voir ci-dessous)

**Note : Il n'est généralement pas nécessaire de fournir des renseignements exclusifs. Si cela s'avère nécessaire, ces renseignements peuvent être transmis directement, de façon confidentielle, à la Direction des produits thérapeutiques.

Afin de déterminer si la méthode d'analyse donne des résultats fiables et reproductibles, il faut la caractériser et la valider. La validation comporte des paramètres à vérifier avant (voir le point A ci-dessous) et durant l'exécution de l'étude (voir le point C ci-dessous). Dans le cas d'une méthode d'analyse déjà validée qui n'est pas utilisée de façon régulière, il faut en vérifier la validité avant d'entreprendre l'analyse des échantillons (voir le point B ci-dessous). Après avoir confirmé que la méthode est toujours valide pour l'emploi de routine, il faut vérifier les paramètres d'étude mentionnés au point C ci-dessous. En outre, si les analyses doivent être effectuées dans plus d'une installation, il faut établir la fiabilité interlaboratoires (voir le point D ci-dessous). Pour une définition et une description détaillée des paramètres à caractériser, se reporter aux lignes directrices de la Direction des produits thérapeutiques sur la *Conduite et l'analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence -- Parties A et B*.

- A. Validation avant l'étude - Paramètres à considérer : Lorsque l'on met au point une méthode (ou que l'on modifie une méthode déjà élaborée) ou que l'on introduit dans le laboratoire une méthode tirée d'une publication, il faut examiner les paramètres suivants :
 - i. spécificité (sélectivité)
 - ii. limite de dosage
 - iii. limite de détection
 - iv. courbes d'étalonnage
 - v. exactitude
 - vi. précision
 - vii. récupération
 - viii. stabilité

Les données obtenues pour les paramètres susmentionnés doivent servir à établir les spécifications des paramètres d'étude (voir le point C ci-dessous).

- B. Paramètre de revalidation des méthodes : Dans le cas des méthodes qui ne sont pas utilisées de façon régulière, il est bon de vérifier les paramètres susmentionnés afin de confirmer que les caractéristiques de la méthode sont toujours les mêmes par rapport aux résultats de la validation précédente. Toutefois, il faudrait établir, au minimum, trois courbes d'étalonnage avec de nouveaux échantillons de contrôle de la qualité (CQ). Indiquer la variabilité des courbes d'étalonnage et des titrages des échantillons de contrôle de la qualité au cours d'une même journée et d'une journée à l'autre. Ces attributs permettront de déterminer l'acceptabilité de la méthode.
- C. Paramètres d'étude : Les paramètres à considérer au cours de l'analyse courante des échantillons d'étude sont précisés ci-dessous :
- i. courbes d'étalonnage
 - ii. contrôles de la qualité
- D. Paramètres concernant la fiabilité interlaboratoires : Lorsque les analyses sont effectuées dans plus d'un laboratoire ou lorsqu'on introduit une méthode validée dans un nouveau laboratoire, il faut vérifier les paramètres mentionnés au point A afin de déterminer si les caractéristiques de la méthode sont restées les mêmes.
- E. Analyse répétée : Présenter un tableau indiquant le numéro d'identité de l'échantillon, la valeur initiale obtenue, la raison pour laquelle l'analyse est répétée, la ou les valeurs obtenues à la répétition, la valeur acceptée, la raison de son acceptation, ainsi que le nombre de répétitions exprimé en pourcentage du nombre total d'échantillons analysés. Le protocole utilisé pour établir *a priori* les raisons justifiant la répétition des analyses doit également être présenté.
- F. Les chromatogrammes d'analyse des échantillons inconnus, y compris toutes les courbes d'étalonnage et les chromatogrammes de CQ associés, doivent être soumis pour un cinquième (20 %) (maximum de 5 sujets) des sujets choisis au hasard. Ces chromatogrammes doivent être obtenus à partir d'un minimum de deux séries d'analyses (deux mélanges) et doivent préciser les données pour les deux périodes. Par

chromatogrammes des courbes d'étalonnage applicables, on entend les chromatogrammes de tous les étalons, y compris l'étalon zéro (échantillon matriciel traité avec l'échantillon interne) et le blanc étalon (échantillon matriciel traité sans l'étalon interne). Les chromatogrammes doivent porter les mentions suivantes :

- i. date d'analyse
- ii. numéro d'identité du sujet
- iii. période et temps d'échantillonnage
- iv. analyte (drogue ou métabolite)
- v. étalon ou contrôle de la qualité, avec indication de la concentration
- vi. pics de l'analyte et de l'étalon interne
- vii. hauteurs et/ou aires des pics

Échantillons de dépôts

Des échantillons du produit d'essai et du produit de référence avec un relevé de leur numéro de lot, ainsi qu'un échantillon de l'analyte dans sa matrice biologique, y compris les échantillons de contrôle de la qualité utilisés dans l'étude de bioéquivalence, doivent être conservés jusqu'à ce que le dossier de présentation ait été accepté ou retiré.

5.3.7 Cahiers d'observations et listes de données individuelles sur les patients

Lorsque seule une version papier est disponible, les données définies dans les annexes 16.1, 16.2 et 16.3.1 du rapport d'étude dans le cadre de la ICH E3 doivent être décrites dans la présentation. Les annexes 16.3.2 (Autres CO présentés) et 16.4 (Listes de données individuelles sur les patients) doivent être envoyées seulement sur demande. Il se peut que les annexes doivent être envoyées rapidement (dans les deux jours ouvrables qui suivent la demande).

Lorsque tous les CO (p. ex., 16.3.2) sont disponibles en fichier PDF sur CD-ROM, les demandeurs sont invités à n'envoyer qu'un fichier à la fois dans le module 1.6 – Documents pour examen par voie électronique. L'envoi des versions papier des CO n'est pas nécessaire dans ce cas précis.

5.4 Publications fondées sur l'étude

6. ANNEXES

Annexe A : Tableaux récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

[Tableau pour les études à dose unique]

<p>Nom de l'analyte</p> <p>(__ x __ mg)</p> <p>Selon les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique</p> <p>Moyenne arithmétique (CV en %)</p>

Paramètre	Produit d'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC _T ‡ (unités)				
SSC ₁ (unités)				
C _{max} (unités)				
T _{max} § (h)				
T _{1/2} € (h)				

* Identité du produit d'essai.

† Identité du produit de référence, y compris le fabricant et l'origine (pays où l'achat a été fait).

‡ Pour les médicaments dont la demi-vie est supérieure à 24 heures, SSC_T devrait être remplacé par SSC₀₋₇₂.

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement ou par la médiane (étendue des valeurs) seulement.

€ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Indique le % d'intervalle de confiance (c.-à-d. 90 % ou 95 %) dans l'en-tête de colonne et la liste pour SSC_T, SSC₁ et C_{max} (si nécessaire).

[Tableau pour les études à doses multiples]

<p>Nom de l'analyte</p> <p>(__ x __ mg)</p> <p>Selon les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique</p> <p>Moyenne arithmétique (CV en %)</p>

Paramètre	Produit d'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
SSC _{tau} (unités)				
C _{max} (unités)				
C _{min} (unités)				
T _{max} § (h)				

* Identité du produit d'essai.

† Identité du produit de référence, y compris le fabricant et l'origine (pays où l'achat a été fait).

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement ou par la médiane (étendue des valeurs) seulement.

Indique le % d'intervalle de confiance (c.-à-d. 90 % ou 95 %) dans l'en-tête de colonne et la liste pour SSC_{tau} et C_{max} (si nécessaire).

Annexe B : Organisation informatique des présentations de données relatives aux études comparatives de biodisponibilité

1. Introduction

Dans le but de rationaliser l'évaluation des études de bioéquivalence, les entreprises doivent soumettre les données concernant les courbes de concentrations en fonction du temps sous une forme normalisée qui puisse être directement assimilée par les ordinateurs de la Direction des produits thérapeutiques pour les fins de l'examen. Cette exigence a pour objectif principal d'éviter à la Direction des produits thérapeutiques l'obligation fastidieuse d'avoir à saisir de nouveau les données pour les soumettre à l'évaluation.

2. Spécifications détaillées

Les données doivent être présentées sous format électronique. Il est recommandé de formater les données sous forme de fichier ASCII. La disquette doit porter les mentions suivantes : nom de l'entreprise, nom de la drogue et date. Deux fichiers doivent être déposés :

- a. un fichier d'information,
- b. un fichier contenant les données sur les concentrations.

Les noms des fichiers ne doivent différer qu'au niveau du suffixe. On suggère de nommer les fichiers en fonction du nom de l'entreprise, du médicament et de sa forme pharmaceutique.

- i. Les renseignements suivants doivent apparaître dans le **premier fichier** (suffixe suggéré: .inf) :
 - a. Une liste des temps d'échantillonnage de l'étude (premières entrées du fichier destinées à en faciliter l'accès par le SAS®).
 - b. Le nom du médicament, sa concentration, sa forme posologique, son activité et la dose administrée.
 - c. La limite de dosage de la méthode d'analyse.
 - d. La concentration nominale la plus basse et la concentration nominale la plus haute de la courbe d'étalonnage.
 - e. La période d'étude.

- f. L'étiquetage du traitement médicamenteux (forme pharmaceutique).
 - g. Le nom de la société du promoteur et le nom de la firme qui a effectué l'étude.
 - h. Le nom et le numéro de téléphone de la personne à qui peuvent être adressées les demandes de renseignements concernant le fichier électronique des données.
 - i. La date de la création du fichier.
 - j. Une description du schéma d'enregistrement du fichier de données (voir le point ci-dessous).
- ii. Le **deuxième fichier** (suffixe suggéré : .dat) renferme les concentrations mesurées (non corrigées) de la drogue.

Le fichier compte un enregistrement pour chaque sujet dans chaque période d'étude (c'est-à-dire le nombre total d'enregistrements est égal au nombre de sujets multiplié par le nombre de périodes). Les enregistrements sont regroupés selon le traitement (forme pharmaceutique) et à l'intérieur d'un groupe donné, selon le sujet, en ordre numérique ou alphabétique. Voici un exemple de schéma détaillé pour chaque enregistrement :

Descripteur	Rang	Étendue	Type	Exemple
numéro du sujet	1-2	2	alphanumérique	09
séquence	4-5	2	alphanumérique	AB ou BA
période d'étude	7-11	5	alphanumérique	1 ou 2
traitement	13-13	1	alphanumérique	A ou B
concentration (0)	15-21	7	numérique	
concentration (1)	23-29	7	numérique	
...	...	7	numérique	
concentration (t)	114-120	7	numérique	

- t = nombre total de points dans le temps (dans cet exemple, t = 14).
- Toutes les données sont délimitées par un espace.
- On inscrit un point (.) pour indiquer les données manquantes.
- On inscrit 0,0 pour les concentrations qui sont inférieures à la limite de dosage.

Se reporter aux annexes pour des exemples des deux fichiers.

Une copie papier de ce fichier doit être aussi incluse.

Veuillez noter que le plan de présentation ci-dessus n'est pas rigide. Il s'agit d'un point minimum exigé comme point de départ.

La version électronique doit être jointe au module 1.6.

Attachement 1 : Exemple de premier fichier

NOM DU FICHER :companydruginformation.inf

- i. TEMPS D'ÉCHANTILLONNAGE : 0 / 0,5 / 1,0 / 1,5 / 2,0 / 2,5 / 3,0 / 3,5 / 4,0 / 5,0 / 7,0 / 9,0 (N = 12)
- ii. (a) NOM DE LA DROGUE : Sansnom
(b) CONCENTRATION DE RÉFÉRENCE : 50 mg
(c) FORME POSOLOGIQUE : comprimés
(d) ACTIVITÉ : 97,8 % (A = produit d'essai) et 98,1 % (B = produit de référence)
(e) DOSE ADMINISTRÉE : 50 mg
- iii. LIMITE DE DOSAGE : 10 ng/ml
- iv. PLACE DE LA COURBE D'ÉTALONNAGE : 10 ng/ml à 150 ng/ml
- v. PÉRIODE D'ÉTUDE : PÉRIODE D'ÉTUDE 1 : 14 mai 1989
PÉRIODE D'ÉTUDE 2 : 21 mai 1989
- vi. ÉTIQUETAGE DU MÉDICAMENT : A = produit d'essai; B = produit de référence
- vii. (a) RAISON SOCIALE DU PROMOTEUR : Bioequivalence Inc.
(b) RAISON SOCIALE DE LA FIRME EFFECTUANT L'ÉTUDE : Biostudy Inc.
- viii. PERSONNE-RESSOURCE : Dr A. Sansnom (numéros de téléphone et de télécopieur)
- ix. DATE DE LA CRÉATION DU DOSSIER : Le 9 octobre 1993

Attachement 2 : Exemple de deuxième fichier

NOM DU FICHIER : companydruginformation.dat

DESCRIPTEUR	RANG	ÉTENDUE	TYPE	EXEMPLE
numéro du sujet	1-2	2	alphanumérique	09
séquence	4-5	2	alphanumérique	AB ou BA
période d'étude	7-11	5	alphanumérique	1 ou 2
traitement	13-13	1	alphanumérique	A ou B
concentration 1	15-20	6	numérique	
concentration 2	22-27	6	numérique	
concentration 3	29-3	6	numérique	
concentration 4	36-1	6	numérique	
concentration 5	43-48	6	numérique	
concentration 6	50-55	6	numérique	
concentration 7	57-62	6	numérique	
concentration 8	64-69	6	numérique	
concentration 9	71-76	6	numérique	
concentration 10	78-83	6	numérique	
concentration 11	85-90	6	numérique	
concentration 12	92-97	6	numérique	

Nous présentons ci-après un exemple d'une copie imprimée de la série de données, qui devrait accompagner la présentation :

```
01 AB 1 A 000.00 000.001 052.0122 095.03 122.203. 065.15 046.24 019.20 014.99 000.00 000.00
02 BA 2 A
03 BA 2 A
04 AB 1 A
05 BA 2 A
06 AB 1 A
07 BA 2 A
08 AB 1 A
09 BA 2 A
10 AB 1 A
11 AB 1 A
12 BA 2 A
13 BA 2 A
01 AB 2 B
02 BA 1 B
03 BA 1 B
04 AB 2 B
```

¹ Les concentrations inférieures à la limite de dosage doivent être indiquées par 0,0.

² Les concentrations inscrites sont les concentrations mesurées (non corrigées) et ne doivent pas être inférieures à la concentration nominale la plus basse ou supérieures à la concentration nominale la plus élevée de la courbe d'étalonnage.

³ Inscire un point (.) pour indiquer l'absence de données.