



Avis

Notre référence : 11-116834-899

Sujet: Publication de la version finale de la ligne directrice *Exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité des stéroïdes pour pulvérisation nasale de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de la rhinite allergique à l'intention de l'industrie*

Application

La présente ligne directrice vise à aider les promoteurs dans la collecte et l'analyse des données qu'ils doivent soumettre sur les stéroïdes nasaux utilisés dans le traitement de la rhinite allergique, pour attester que ces produits pharmaceutiques répondent aux exigences d'innocuité et d'efficacité énoncées au titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les données et les normes indiquées dans la présente ligne directrice doivent être appliquées chaque fois qu'il s'agit de comparer un nouveau stéroïde pour pulvérisation nasale à un produit dont les données cliniques d'efficacité et d'innocuité existent. À des fins de clarté, ces produits seront désignés comme des «produits de commercialisation subséquente».

Contexte

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la parution de la version finale de la ligne directrice *Exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité des stéroïdes pour pulvérisation nasale de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de la rhinite allergique*. Les suggestions et les commentaires reçus lors de la consultation antérieure furent analysés et intégrés à la version finale.

L'ébauche initiale du document, datée du 1^{er} août 2007, a été publiée sur le site Web de Santé Canada aux fins de consultation des intervenants. Les commentaires reçus pendant cette consultation, ainsi que les échanges de vues et les modifications à la ligne directrice, ont été réunis dans un document distinct, *Questions et réponses*, qui est disponible sur demande. Les demandes pour ce document *Questions et réponses* doivent être envoyées à l'adresse postale et / ou à l'adresse courriel ci-dessous.

Si vous avez des questions au sujet du contenu de la ligne directrice, veuillez communiquer avec le service suivant :

Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques
Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada
Immeuble des Finances 2, Indice de l'adresse 0202A1
101, promenade du pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-941-1499
Télécopieur : 613-941-1668
Courriel : enquêtes_bcasn@hc-sc.gc.ca

LIGNE DIRECTRICE

Exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité des stéroïdes pour pulvérisation nasale de commercialisation subséquente utilisés dans le traitement de la rhinite allergique

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'adoption	2011/08/25
Date d'entrée en vigueur	2011/09/19

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 Direction générale des produits de santé et des aliments 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 en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et, • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et 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>
--	---

© Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada 2011

Also available in English under the following title: Guidance Document - Data Requirements for Safety and Effectiveness of Subsequent Market Entry Steroid Nasal Products for Use in the Treatment of Allergic Rhinitis

L'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 aident également le personnel à appliquer les mandats et 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 les pratiques énoncés dans le présent document **peuvent être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. 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	1
1.1 Objectifs stratégiques	1
1.2 Énoncés de politiques	1
1.3 Portée et application	1
1.4 Contexte	2
2. CONSEILS SUR LA MISE EN OEUVRE	2
2.1 Exigences	2
2.1.1 Exigences générales relatives au dépôt de présentations portant sur des stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente	2
2.1.2 Exigences relatives aux stéroïdes nasaux sous forme de solutions	3
2.1.3 Exigences relatives aux stéroïdes nasaux de formulations complexes	3
2.1.4 Exigences relatives aux études d'équivalence thérapeutique pour les stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente	4
2.1.5 Exigences dans les études cliniques concernant l'exposition systémique à des stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente	7
3. DEMANDES DE RENSEIGNEMENTS	9
4. GLOSSAIRE D'ABRÉVIATIONS	9
5. RÉFÉRENCES	10

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs stratégiques

La présente ligne directrice vise à aider les promoteurs dans la collecte et l'analyse des données qu'ils doivent soumettre sur les stéroïdes nasaux utilisés dans le traitement de la rhinite allergique, pour attester que ces produits pharmaceutiques répondent aux exigences d'innocuité et d'efficacité énoncées au titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les données et les normes indiquées dans la présente ligne directrice doivent être appliquées chaque fois qu'il s'agit de comparer un nouveau stéroïde pour pulvérisation nasale à un produit dont l'innocuité et l'efficacité ont déjà été attestées par des données cliniques. À des fins de clarté, ces produits seront désignés comme des « produits de commercialisation subséquente ».

1.2 Énoncés de politiques

Les scores totaux des symptômes nasaux (STSN) doivent être recueillis au moyen d'une étude bien conçue.

Les STSN doivent être analysés de manière à ce que l'on puisse établir que l'intervalle de confiance à 90 % des moyennes relatives du rapport du produit à l'essai au produit de référence est entièrement contenu dans l'intervalle d'équivalence de 80 à 125 %.

Les concentrations sanguines systémiques de la substance active doivent être mesurées, et elles doivent respecter les normes courantes de bioéquivalence visant les médicaments « simples ».

1.3 Portée et application

Cette ligne directrice devrait être appliquée à toutes les présentations impliquant la démonstration de l'équivalence thérapeutique afin de fournir une preuve essentielle de la sécurité et de l'efficacité d'une nouvelle produit stéroïdes pulvérisation nasale utilisés dans le traitement de la rhinite allergique. Exemples de cas où cette ligne directrice s'applique :

- a) études d'équivalence thérapeutique à l'appui de l'équivalence de produits de commercialisation subséquente au produit de référence canadien [Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)];
- b) études préparatoires où la formulation à être commercialisée est différente de la formulation utilisée dans des essais cliniques essentiels [Présentation de drogue nouvelle (PDN), Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)];
- c) études à l'appui de changements post-commercialisation importants et en extensions de gamme [Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN), SPDN].

La présente ligne directrice s'applique aux préparations de corticostéroïdes en inhalation ne comprenant qu'un seul ingrédient actif. Elle ne vise pas les produits de combinaison.

1.4 Contexte

La rhinite est une affection courante et bien qu'elle ne menace pas le pronostic vital, elle peut altérer grandement la qualité de vie d'un patient par la congestion nasale, les éternuements et la rhinorrhée qu'elle cause, ce qui oblige ce dernier à se moucher fréquemment, nuit au sommeil, aux interactions sociales, à la concentration et entraîne des céphalées (Macky, 1997).

Les corticostéroïdes nasaux à application topique sont devenus un traitement de base pour lutter contre les symptômes de la rhinite allergique. Au nombre des avantages de l'administration de médicaments topiques contre la rhinite figurent un faible risque d'effets indésirables systémiques, la rapidité d'action et l'effet thérapeutique bénéfique (Mygind, 1997).

La présente ligne directrice a été préparée par le Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques (BCASN) en collaboration avec le Bureau des sciences (BS), la Direction des produits thérapeutiques (DPT), Santé Canada. Elle a vu le jour grâce aux conseils obtenus lors de séances de consultation et de téléconférences avec le Comité consultatif scientifique sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies (CCS-TRTA). Les promoteurs de médicaments ont eu l'occasion de présenter oralement ou par écrit des exposés devant les membres du CCS-CRTA.

2. CONSEILS SUR LA MISE EN OEUVRE

2.1 Exigences

2.1.1 Exigences générales relatives au dépôt de présentations portant sur des stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente

Les documents suivants devraient être pris en compte avec la présente ligne directrice :

« Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale » (Santé Canada, 2006). Cette ligne directrice indique quelles sont les données requises en matière de qualité (chimie et fabrication) des produits pharmaceutiques.

« Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD » (Santé Canada, 2004). Cette ligne directrice donne des recommandations sur la préparation des présentations dans le format CTD.

2.1.2 Exigences relatives aux stéroïdes nasaux sous forme de solutions

Les promoteurs de médicaments peuvent ne pas être obligés d'effectuer des études comparatives de biodisponibilité, ni d'études pharmacodynamiques ou cliniques pour des produits pharmaceutiques de commercialisation subséquente présentés sous forme de solutions, vu que des études *in vitro* peuvent fournir suffisamment d'information pour étayer une proposition d'équivalence au produit de référence canadien. Pour qu'un produit fasse l'objet d'une exemption, une justification scientifique appuyant la dispense de telles études doit être soumise et jugée acceptable. Cette justification doit comporter :

- Des données indiquant que le produit de commercialisation subséquente contient les ingrédients médicinaux et non médicinaux identiques dans les mêmes concentrations que le produit de référence canadien, et que les deux produits sont des solutions;
- Une comparaison des caractéristiques pharmaceutiques pertinentes et de la performance du système d'administration des deux produits, telle qu'indiquée dans le document de la Santé Canada intitulé « *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale* » (Santé Canada, 2006).

2.1.3 Exigences relatives aux stéroïdes nasaux de formulations complexes

Les produits de formulation complexe incluent entre autres les émulsions et les suspensions. En raison de la complexité de ces formulations, une évaluation comparative détaillée des caractéristiques pharmaceutiques et de la performance du système d'administration ne suffira pas à démontrer leur équivalence au produit de référence canadien. Il faut donc fournir des données directes sur l'innocuité et l'efficacité comparatives, au moyen d'essais cliniques comparatifs bien conçus comportant des mesures de résultats appropriés afin de démontrer l'équivalence au produit de référence canadien. Dans le cas de la plupart des produits, il faudrait employer les mêmes paramètres cliniques que ceux qui ont été utilisés pour le produit de référence canadien en vue d'obtenir un avis de conformité. Dans certains cas, cependant, d'autres paramètres cliniques peuvent être acceptables lorsque des programmes en médecine clinique attestent que ces paramètres sont couramment utilisés et acceptés pour les indications thérapeutiques recherchées au moment de la demande.

L'exposition systémique au stéroïde doit être examinée dans une étude de bioéquivalence comparative. Si les concentrations sanguines ou plasmatiques sont trop faibles pour permettre une mesure analytique fiable, l'équivalence pour l'exposition systémique peut être évaluée en mesurant les effets secondaires des stéroïdes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

2.1.4 Exigences relatives aux études d'équivalence thérapeutique pour les stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente

L'étude qui suit doit être effectuée si l'on utilise des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière^a :

Une étude randomisée à double insu bien conçue et contrôlée où les patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) sont répartis au hasard dans trois groupes parallèles : produit de référence canadien (R), produit de commercialisation subséquente (T) et placebo (formulation placebo) (P).

L'insu constitue une considération critique et il est recommandé de décrire minutieusement dans le protocole de l'étude, la façon de masquer les produits T, R et P.

On recommande que l'étude soit multicentrique afin de réduire les risques de biais de la part de l'investigateur.

Si la période de pré-inclusion comprend le placebo, à ce moment là les sujets répondants pourraient être exclus avant la randomisation. Cependant, cette pratique n'est pas recommandée car elle peut embrouiller les résultats de l'étude.

Population à l'étude

Des patients souffrant depuis au moins deux ans de rhinite allergique saisonnière qui ont obtenu des résultats positifs à des tests de confirmation pour des allergènes spécifiques pertinents [par exemple (p. ex.) test cutané d'allergie] peuvent participer à l'étude. Les patients atteints d'autres maladies importantes comme l'asthme, à l'exception de l'asthme intermittent bénin, devraient être exclus.

On devrait se livrer à des calculs pour s'assurer que la taille de l'échantillon est raisonnablement puissante pour démontrer l'équivalence thérapeutique.

Données sur l'indice de pollen

Les indices de pollen devraient être consignés durant l'étude et déposés avec les résultats d'étude.

^a Comme substitut, une autre étude bien conçue et contrôlée peut être réalisée dans une chambre normalisée d'exposition dans l'environnement. Il s'agit d'une technique qui convient à la réalisation d'une étude croisée. Des données de validation adéquates ainsi qu'une justification étayée à l'appui de l'utilisation de cette autre étude doivent être déposées avec la présentation.

Durée de l'étude

L'étude devrait comprendre une période de traitement de deux à trois semaines, selon le délai d'action du médicament étudié, ainsi qu'une période de pré-inclusion d'au moins trois jours. Les doses de placebo ne sont pas obligatoires pour la période de pré-inclusion.

Scores et niveau de base

Que l'étiquette du médicament prévoie une ou deux doses par jour, des évaluations cliniques doivent être effectuées au moins deux fois par jour (AM et PM, à 12 heures d'intervalle, au même moment chaque jour) tout au long de l'étude afin d'évaluer le risque de perte d'ampleur de l'efficacité après 12 heures vs 24 heures.

Les scores pour les symptômes devraient être établis au départ et chaque jour durant l'essai. Les patients devraient consigner les scores dans un journal au moins aussi souvent que l'intervalle posologique quotidien. Le changement par rapport au niveau de base dans le Score total des symptômes nasaux (STSN) pendant toute la période de traitement à double insu (2-3 semaines) constitue un paramètre d'efficacité primaire adéquat.

Pour un STSN réflexif, les évaluations cliniques devraient être faites immédiatement avant l'administration du traitement, en particulier si le médicament est utilisé deux fois par jour. Pour un STSN instantané, une mesure devrait être effectuée au moment de l'évaluation AM.

Les mesures d'efficacité privilégiées dans les essais sur la rhinite allergique sont les scores composites de symptômes instantanés et réflexifs auto-évalués. Ces scores globaux incluent généralement les quatre symptômes nasaux suivants : rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements, évalués sur une échelle de gravité allant de 0 à 3. Bien qu'on puisse utiliser les scores de symptômes auto-évalués par les patients et évalués par les médecins, les scores évalués par les patients sont privilégiés comme mesure primaire de l'efficacité.

Un système courant de cotation de la rhinite allergique qui est employé dans les essais cliniques utilise l'échelle de 0 à 3 suivante :

- 0 = absence de symptômes (aucun signe/symptôme évident);
- 1 = symptômes bénins (signe/symptôme nettement présent, mais conscience minimale; facilement toléré);
- 2 = symptômes modérés (nette conscience du signe/symptôme qui est dérangent mais tolérable);
- 3 = symptômes graves (signe/symptôme qui est difficile à tolérer; nuit aux activités de la vie quotidienne ou au sommeil).

Une description détaillée de l'échelle de cotation des symptômes devrait être fournie aux patients. On devrait y retrouver des instructions sur la façon de bien remplir le journal de symptômes ainsi que des définitions des différentes catégories dans l'échelle.

Le niveau de base est défini comme « la moyenne de trois jours de pré-inclusion sans traitement, plus le matin de la première journée avant le traitement ». Les sujets qui ont obtenu un score moyen d'au moins six au cours des trois jours peuvent être randomisés.

Choix de la (des) dose(s)

Le choix de la (des) dose(s) utilisée(s) dans l'étude devrait être justifié par le promoteur du produit de commercialisation subséquente. On devrait cependant respecter l'intervalle posologique recommandé sur l'étiquette du produit de référence canadien et la dose devrait être maintenue pendant toute l'étude. En général, la dose la plus faible qui soit commercialisée par le promoteur du produit de référence canadien est recommandée pour l'étude d'équivalence.

Variables relatives aux résultats d'étude

La mesure primaire des résultats devrait être la moyenne des scores totaux des symptômes nasaux (STSN) réfléchifs AM+PM. Les STSN immédiats (instantanés) devraient également être évalués comme mesure secondaire.

Le paramètre d'efficacité primaire est le changement par rapport au niveau de base dans le STSN entre deux groupes de traitement pendant toute la période de traitement à double insu (2-3 semaines).

Les évaluations de l'innocuité, y compris un examen nasal, devraient être effectuées avant le traitement (au moment de la sélection ou au départ) et à la fin de l'étude. Les événements indésirables devraient être signalés chaque jour.

Délai d'action

Le produit testé devrait présenter une différence moyenne statistiquement significative dans le STSN par rapport au placebo au cours des 5 à 7 premiers jours. Le produit testé et le produit de référence ne devraient pas être significativement différents.

Efficacité historique

Le produit testé et le produit de référence devraient présenter une différence statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne le paramètre d'efficacité primaire (STSN réfléchif AM+PM). Le promoteur devrait prévoir l'information indiquant que comparativement

au placebo, la différence absolue dans le changement moyen du STSN par rapport au niveau de base du produit de référence au moment de l'essai courant est comparable à son rendement antérieur.

Critères d'équivalence thérapeutique

La moyenne du changement de tous les scores (p. ex. jours 1-21) par rapport au niveau de base pour le produit (T) de commercialisation subséquente (CS) et le produit (R) de référence canadien (RC) doit être significativement différente de celle obtenue pour le placebo. Le produit testé et le produit de référence ne devraient pas être significativement différents l'un de l'autre.

Pour démontrer que le produit testé est bioéquivalent au produit de référence, l'intervalle de confiance (IC) à 90 % du changement moyen dans le ratio T/R du STSN par rapport au niveau de base, fondé sur des données transformées en log ou des données non-transformées, doit se situer entre 80 % et 125 %. Le choix entre l'utilisation d'une analyse de données transformées en log ou non transformées doit se faire en se fondant sur le modèle de vérification du STSN (le score du niveau de base moins le score définitif). Les installations pour évaluer la normalité à l'intérieur de l'ensemble statistique SAS de même qu'une inspection visuelle et approfondie des courbes variées des données sont normalement suffisantes. L'échelle dont les données approchent de plus près la normalité est l'échelle à utiliser. Afin d'utiliser l'échelle de log, ajouter en premier une constante 6 au changement de score du STSN, puis appliquer la transformation en log. (c'est à dire les expressions $\log t' = \log (t + 6)$ et $\log r' = \log (r + 6)$). La constante 6 est ajoutée afin d'éviter toute occurrence d'un changement de score négatif. Après la transformation, vérifier la normalité de nouveau. Si les données transformées en log sont plus près de la normalité, à ce moment là les données transformées en log peuvent servir afin de démontrer la bioéquivalence. Autrement, utiliser l'échelle d'origine. Lorsque des données transformées en log sont utilisées, exécuter la transformation inverse afin d'obtenir T et R, puis supprimer la constante 6 avant de former le ratio T/R ainsi que l'IC à 90 %.

Si l'équivalence est démontrée chez les patients atteints de RAS ou de rhinite allergique apériodique (RAA), on devrait présumer que les produits sont équivalents dans les deux groupes.

2.1.5 Exigences dans les études cliniques concernant l'exposition systémique à des stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente

Il faut démontrer que l'exposition systémique au produit testé (T) et au produit de référence (R) est comparable. On peut obtenir les données nécessaires au moyen d'une étude pharmacocinétique (PC) qui détermine l'exposition systémique après administration par voie nasale des stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente et du produit de référence canadien, comme mesure indirecte des effets systémiques possibles à long terme.

L'étude PC devrait consister en une étude fondée sur une dose unique correspondant à la limite supérieure de l'intervalle des doses (la dose adulte maximale indiquée sur l'étiquette) dans laquelle les paramètres PC suivants seront évalués : Surface terminale sous la courbe (SSC_T), Surface sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini (SSC_I), Concentration maximale observée (C_{max}), Temps du pic de concentration (t_{max}), Demi-vie ($t_{1/2}$) et Constante de vitesse d'élimination (K_{el}). Lors de la réalisation de l'étude, on devrait se reporter au document de la Santé Canada intitulé « *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence. Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques* » (Santé Canada, 1992), qui indique qu'il est préférable de choisir des volontaires adultes en santé.)

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

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

Si les concentrations sanguines ou plasmatiques sont trop faibles pour permettre une analyse fiable, il faudrait déterminer l'exposition systémique dans le cadre d'une étude pharmacodynamique (PD) en évaluant l'effet sur l'axe HHS.

La préférence serait accordée à une étude PC pour l'exposition systémique au lieu d'une étude pharmacodynamique (PD) pour l'absorption systémique. Si un promoteur possède des données probantes basées sur des tentatives ayant échouées par rapport à la réalisation de l'étude PC, une étude PD pour absorption systémique pourrait être utilisée.

L'étude PD devrait consister en une étude fondée sur une dose unique ou des doses multiples dans laquelle sont comparés les stéroïdes nasaux testés et de référence. Le promoteur doit justifier le choix de la (des) dose(s). Le cortisol sérique est mesuré après l'administration de la dose, toutes les deux heures pendant 24 heures, et l'effet est exprimé pour le cortisol sérique par la surface sous la courbe de 24 heures (SSC_{24}). Lors de la réalisation de l'étude, on se reportera au « *Report of a Committee of the Canadian Thoracic Society on Comparative Assessment of Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids* » (Boulet, 1998) et au ligne directrice de la Santé Canada intitulé : « *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence. Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques* ». (Santé Canada, 1992).

La norme suivante, basée sur le log ou l'échelle d'origine, devrait s'appliquer à l'étude PD (voir la méthode du modèle de vérification décrite à la section 2.1.4).

- L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC_{24} COS moyenne relative du produit testé par rapport au produit de référence devrait se situer entre 80 % et 125 %.

3. DEMANDES DE RENSEIGNEMENTS

Si vous avez des questions, avez besoin de précisions ou d'une aide supplémentaire concernant la préparation et le dépôt de présentations de stéroïdes nasaux de commercialisation subséquente, veuillez communiquer avec le Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques (BCASN) à l'adresse de courriel suivante : enquetes_bcasn@hc-sc.gc.ca

Si vous avez des questions, avez besoin de précisions ou d'une aide supplémentaire concernant la conception et la réalisation d'études pharmacocinétiques cliniques visant à évaluer l'exposition systémique associée aux produits de commercialisation subséquente, veuillez communiquer avec le Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP), Division de l'évaluation biopharmaceutique, à l'adresse de courriel suivante : enquetes_bsp@hc-sc.gc.ca.

4. GLOSSAIRE D'ABRÉVIATIONS

PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
SSC _I	SSCi Surface sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini
SSC _T	Surface terminale sous la courbe
BCASN	Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques
C _{max}	Concentration maximale observée
IC	Intervalle de confiance
PRC	Produit de référence canadien
Axe HHS	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
K _{el}	Constante de vitesse d'élimination
BS	Bureau des sciences
RAA	Rhinite allergique apériodique
PD Pharm	acodynamique
PC Pharm	acocinétique
TRTA	Thérapies respiratoires et traitement des allergies
CCS	Comité consultatif scientifique
SPAND	Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle
RAS	Rhinite allergique saisonnière
COS	Cortisol sérique
CS	Cortisol sérique
PCS	Supplément à une présentation de drogue nouvelle
t _{1/2} Dem	i-vie
t _{max}	Temps du pic de concentration
RT/R Ratio	test-référence
STSN	Score total des symptômes nasaux
DPT	Direction des produits thérapeutiques

5. RÉFÉRENCES

- Boulet, L.P., DW. Cockcroft, J. Toogood, Y. Lacasse, J. Baskerville et FE.Hargreave. « Comparative assessment of safety and efficacy of inhaled corticosteroids: Report of a Committee of the Canadian Thoracic Society », *Eur. Respir. J.* 1998; 11:1194-1210.
- Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A: Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémique*, ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 1992. [<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/bio-a-fra.php>]
- Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD*, ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2004. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/draft_ebauche_ctdbe-fra.php]
- Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale*, ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2006. [<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/inhalationnas-fra.php>]
- Mackay, I.S., Durham, S.R., 1997. « The Classification and Diagnosis of Rhinitis, in Allergy and Allergic Diseases », publié sous la direction de A.B. Kay, vol. 2, partie 13, chap. 83, p. 1293-99, publié par Blackwell Science Ltd.
- Mygind, N., Juin 1997. « Mechanisms of Current Therapy and Future Prospects for the Therapy of Rhinitis, American Thoracic Society Workshop Summary », Montréal, Québec, Canada, section sur « in Immunology of Asthma and Rhinitis: Pathogenic Factors and Therapeutic Options », p 25, préparé par Casale, T.B.