

Revue de la littérature

## Profil réglementaire et normatif des exigences en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour la mise en marché de médicaments au Canada

Pelletier R, Lebel D, Bussièrès JF

Roxanne Pelletier, candidate au BSBP, Assistante de recherche, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Pour toute correspondance: Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

### Résumé

**Introduction :** Au sein du CHU Sainte-Justine et du centre de recherche, plusieurs professionnels (p.ex. chercheurs, pharmaciens, médecins) s'intéressent à la pharmacothérapie pédiatrique. **Objectifs :** L'objectif principal est d'identifier et de résumer les exigences réglementaires et normatives en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour la mise en marché de médicaments au Canada. **Méthode :** Il s'agit d'une étude descriptive transversale. À partir d'une revue de la littérature, nous avons recensé l'ensemble des documents réglementaires et normatifs en vigueur au Canada en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments. Nous avons d'abord recensé les principaux termes et définitions pertinents. Par la suite, nous avons consulté le site de Santé Canada. Ensuite, nous avons établi un organigramme hiérarchique de ces documents. Chacun des documents a été résumé. Une revue des exigences et modalités a été effectuée afin de présenter un profil synthèse des exigences. **Résultats :** Il n'y avait aucune mention concernant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie dans la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*. Nous avons identifié un total de 15 documents pertinents, soit 13 lignes directrices, une directive et un document d'orientation. Dans tout ce cadre normatif, il existe très peu de règles entourant la pharmacocinétique pédiatrique. Les documents pertinents incluaient deux lignes directrices de l'International Conference on Harmonisation sur les considérations générales relatives aux études cliniques (ICH-E8) et sur la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique (ICH-E11),

l'Énoncé de politique des trois conseils, les Pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents des Instituts de recherche en santé du Canada et le rapport « Améliorer les médicaments pour enfants au Canada » du Conseil des académies canadiennes.

**Conclusion :** Cette revue de la littérature met en évidence les nombreuses exigences réglementaires et normatives. Il existe une pénurie de données pertinentes pour un bon nombre de médicaments utilisés en pédiatrie. Ainsi, il apparaît pressant que le Canada comble son retard en matière d'exigences réglementaires et normatives pour les médicaments utilisés en pédiatrie. Des initiatives internationales, nationales et locales devraient favoriser la mise en commun des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour les médicaments utilisés dans la population pédiatrique.

### Introduction

Le CHU Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant qui compte 400 lits de pédiatrie. Au sein de l'établissement et du centre de recherche, plusieurs professionnels de la santé (p.ex. chercheurs, pharmaciens, médecins) s'intéressent à la pharmacothérapie pédiatrique afin d'optimiser les résultats de santé chez les enfants traités.

Une majorité de médicaments commercialisés au Canada ne comportent pas d'indications et de posologies pour la population pédiatrique [1-2]. À preuve, le Conseil des académies canadiennes (CAC) qui « est un organisme indépendant à but non lucratif qui soutient la réalisation, par des experts,

d'évaluations indépendantes, basées sur des données probantes et qui font autorité, afin de contribuer à éclairer l'élaboration des politiques publiques canadiennes, a mandaté un comité de 14 experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les adolescents qui ont publié en 2014 le rapport « Améliorer les médicaments pour enfants au Canada ». [3] Dans son rapport, le comité de la CAC a identifié cinq constats : « 1. les enfants prennent des médicaments, dont un grand nombre n'ont pas fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité pour l'usage auquel ils sont destinés, (...) 2. les enfants réagissent aux médicaments différemment des adultes ; les médicaments doivent donc faire l'objet d'études chez les enfants et être formulés pour les enfants, (...) 3. il est toujours possible d'étudier les médicaments sur des enfants, et cela est dans leur meilleur intérêt, (...) 4. aux États-Unis et dans l'Union européenne, la recherche sur des médicaments pédiatriques est encouragée, obligatoire, et surveillée selon des modalités qui constituent des leçons utiles pour le Canada, (...) 5. la recherche sur les médicaments pédiatriques constitue un atout du Canada, mais elle doit être renforcée et bénéficier d'une capacité et d'infrastructures durables pour réaliser son plein potentiel. » [3]

Ce rapport pivot rappelle l'importance d'assurer un encadrement spécifique aux soins des enfants, peu importe la mission de l'établissement et d'encourager le développement de connaissances et de compétences pour le traitement de cette clientèle. L'amélioration des connaissances de l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique inclut notamment une caractérisation des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments utilisés dans cette population.

Nous nous sommes intéressés aux aspects juridiques encadrant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie dans le cadre de nos travaux visant à établir un protocole structuré de pharmacocinétique clinique applicable à de petites cohortes de patients traités avec un médicament ciblé, et ce, afin notamment de mieux connaître la pharmacocinétique de ce médicament, de confirmer l'absorption d'une préparation magistrale, d'expliquer la présence d'un effet indésirable ou d'une non réponse thérapeutique.

## Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive transversale. L'objectif principal est d'identifier et de résumer les exigences réglementaires et normatives en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour la mise en marché de médicaments au Canada. À partir d'une revue de la littérature, nous avons

recensé l'ensemble des documents réglementaires et normatifs exigés en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada.

Afin de procéder systématiquement à l'identification des exigences, nous avons d'abord recensé les principaux termes et définitions pertinents à notre démarche. Par la suite, nous avons consulté le site de Santé Canada afin de recenser l'ensemble des documents pertinents. À partir du moteur de recherche du site web de l'organisme, nous avons procédé à une recherche électronique des termes suivants : « pharmacocinétique, cinétique, pédiatrie, enfant ». En outre, nous avons consulté les onglets « Médicaments et produits de santé, Médicaments, demandes et présentations, lignes directrices, biodisponibilité et bioéquivalence ou contraceptifs oraux ou essais cliniques ou ICH (Efficacité ou Innocuité ou Multidisciplinaire) ».

À partir de cette recension, nous avons établi un organigramme hiérarchique de ces documents afin d'éviter toute omission. À partir de cet organigramme, nous avons téléchargé et consulté chacun des documents et procédé à une recherche électronique des termes suivants : « pharmacocinétique, cinétique, pédiatrie, enfant » à l'intérieur des documents. En sus de cette recherche, l'ensemble des documents ont été parcourus afin d'identifier les extraits pertinents. Tous les extraits pertinents de chaque document consulté ont été copiés avec mention de la source dans un tableau de travail. À partir du tableau produit, une revue des exigences et modalités a été effectuée afin de présenter un profil synthèse des exigences. L'ensemble des données synthèses recueillies ont fait l'objet d'une révision par l'équipe de recherche et d'une discussion. L'analyse n'a été menée que sur le cadre législatif et normatif canadien en vigueur.

Aucune analyse statistique n'a été menée.

## Résultats

Nous avons procédé à la revue documentaire des documents réglementaires et normatifs pertinents et de leur contenu en janvier 2015. Afin de bien cerner le sujet de notre revue documentaire, nous avons d'abord exploré les définitions entourant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie et nous proposons un bref tour d'horizon de ces notions.

## Terminologie

On définit la pharmacocinétique comme étant notamment « l'étude des différentes étapes du métabolisme des substances pharmacologiquement actives dans l'organisme : absorption,

distribution, localisation, transformation et excrétion, en fonction du temps et de la dose administrée ». [4]

On définit la pharmacodynamie comme étant « une branche de la pharmacologie qui étudie les effets biochimiques et physiologiques des médicaments ainsi que leurs mécanismes d'action ». [5]

Dans le corps humain, la pharmacocinétique est précédée par la phase biopharmaceutique qui permet de rendre disponible le composé actif en deux étapes lorsqu'administré par voie orale. La première étape consiste à la libération du principe actif de son véhicule (p.ex. désintégration d'un comprimé ou de la capsule de gélatine dure). Dans le cas d'une suspension ou d'une solution, cette étape est absente étant donné que le principe actif est déjà en liberté dans la formulation. La deuxième étape consiste à la dissolution du principe actif dans un milieu aqueux car pour traverser des membranes biologiques, le médicament doit être dans sa plus petite forme possible, soit à l'état moléculaire.

Une fois à l'état moléculaire, le principe actif peut subir la première étape de la pharmacocinétique soit l'absorption. Pour arriver dans la circulation sanguine, les molécules doivent traverser la paroi cellulaire de l'estomac et de l'intestin (lorsqu'administré par voie orale) et survivre à l'effet du premier passage hépatique. La facilité d'une molécule à traverser une membrane va dépendre de l'épaisseur de celle-ci, de la surface disponible pour l'absorption et de la liposolubilité du produit actif. Une fois absorbé, le médicament se retrouve dans la veine porte qui mène directement au foie. Ainsi, avant d'atteindre la circulation systémique, le médicament passe par le foie qui est un site de biotransformation par l'entremise d'enzymes. Ce premier passage hépatique peut grandement réduire la quantité de produits actifs disponibles dans la circulation systémique. Le paramètre pharmacocinétique qui représente la phase d'absorption est la biodisponibilité (F) qui correspond à la quantité de médicament présente dans le sang suite à l'administration orale du médicament comparativement à l'administration par voie intraveineuse (IV). L'étape d'absorption est absente lorsque le médicament est administré de manière IV car le médicament passe instantanément dans la circulation systémique. [6]

La deuxième étape de la pharmacocinétique est la distribution. Cette étape est caractérisée par l'affinité du médicament pour les différents compartiments et les différentes composantes du corps humain. Le principe actif peut se lier aux protéines plasmatiques, se lier aux érythrocytes et/ou avoir plus de facilité à traverser les membranes biologiques afin de s'accumuler dans les différents

tissus ou organes du corps humains. Tous ces facteurs peuvent influencer la quantité du médicament disponible étant donné que seule la fraction libre dans le sang est généralement mesurée. Cette étape de la pharmacocinétique peut être caractérisée par le volume de distribution (Vd), qui représente le volume total nécessaire pour dissoudre complètement la quantité de médicament présente dans l'organisme. Si ce volume est faible, le médicament reste davantage dans le compartiment central de sorte qu'il est moins disponible pour se rendre à sa cible pharmacologique; s'il est grand, le médicament est fortement distribué dans les tissus périphériques et les organes. La fixation protéique et la quantité présente du médicament dans chacun des tissus et des organes du corps peuvent aussi être établies.

La troisième étape de la pharmacocinétique est le métabolisme. Cette étape correspond à la transformation de la molécule active par divers enzymes du corps humain pour augmenter son hydrophilicité et faciliter éventuellement son élimination. Le lieu principal de cette transformation est le foie à cause de la forte présence enzymatique dans cet organe. Cependant, il peut aussi y avoir biotransformation dans le compartiment central (circulation systémique) et dans les autres organes du corps humain comme par exemple les poumons. Cette étape crée des métabolites qui peuvent être inactifs ou actifs et comporter une activité pharmacologique (favorable ou non).

La dernière étape de la pharmacocinétique est l'élimination. Le médicament peut être éliminé sous sa forme de départ (inchangée) ou sous forme de métabolite. Le corps humain possède plusieurs voies d'élimination mais celle empruntée par le plus grand nombre de médicaments est la voie rénale. L'élimination d'un médicament de l'organisme peut être estimée notamment par la clairance. La clairance totale de l'organisme peut être mesurée ou estimée et la clairance d'un seul organe (p.ex. reins, foie, poumons) peut aussi être quantifiée ou estimée.

Les quatre étapes clés de la pharmacocinétique peuvent être influencées par différents facteurs internes et externes. Par exemple, l'alimentation peut influencer l'absorption en la favorisant ou en la ralentissant. De plus, certains aliments peuvent influencer l'activité enzymatique comme par exemple le pamplemousse qui est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4, ce qui peut provoquer un surdosage d'un médicament s'il est principalement métabolisé par cette enzyme. L'âge est aussi un facteur qui peut influencer la pharmacocinétique d'un médicament car plusieurs paramètres physiologiques évoluent avec l'âge (p.ex. la filtration glomérulaire, les fonctions digestives, l'activité des enzymes). Les pathologies qui

influencent la fonction rénale et hépatiques peuvent avoir une influence majeure sur le premier passage hépatique, la biotransformation et l'élimination. Aussi, le fait d'avoir plusieurs traitements en même temps peut influencer les étapes de la pharmacocinétique car le parcours d'un médicament peut influencer le parcours d'un autre. De plus, la pharmacocinétique d'un médicament peut varier selon la dose administrée et la fréquence d'administration des doses sans compter tout le contexte clinique, en présence d'une ou de plusieurs pathologies.

Tous les facteurs mentionnés précédemment démontrent l'importance de bien caractériser le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un médicament car il permet de comprendre le trajet du médicament dans le corps humain et d'identifier des problèmes potentiels qui pourraient nécessiter une attention clinique plus étroite. [7]

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament permettent aussi d'établir la relation entre la concentration plasmatique de la molécule active et le temps. Ce profil est important car il permet de prédire l'exposition des cibles thérapeutiques et du corps humain au médicament. De plus, la courbe obtenue permet de déterminer d'autres paramètres pharmacocinétiques essentiels aux soins des patients, comme notamment la concentration plasmatique maximale, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale, la surface sous la courbe et la constante d'élimination. Une fois le profil pharmacocinétique complété, il est possible de le relier au profil pharmacodynamique (c.-à-d. l'effet pharmacologique en fonction des concentrations plasmatiques) pour créer le profil PK/PD qui représente l'effet d'un médicament en fonction du temps.

Dans le cadre du développement de produit pharmaceutique, ces trois profils différents permettent d'établir l'exposition optimale et le schéma thérapeutique adéquat pour obtenir une efficacité maximum tout en réduisant les effets indésirables.

En somme, cette brève revue de la terminologie en pharmacocinétique et pharmacodynamie va permettre au lecteur de mieux apprécier les exigences réglementaires et normatives sur le sujet.

### *Vue d'ensemble des exigences*

En ce qui concerne la *Loi sur les aliments et drogues*, on ne retrouve aucune mention relative aux termes ciblés en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie en général ou plus spécifiquement en pédiatrie [8]. En ce qui

concerne le *Règlement sur les aliments et drogues*, on ne note aucune mention relative aux termes ciblés en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie en général ou plus spécifiquement en pédiatrie [9].

À partir du site de Santé Canada, nous avons identifié un total de 15 documents pertinents. Ces quinze documents regroupent treize lignes directrices et une directive et un document d'orientation. La figure 1 présente l'organisation hiérarchique normative des exigences en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada.

Au niveau fédéral, il faut rappeler que le terme *drogue* est préféré au terme *médicament* et qu'on doit les considérer synonyme tout au long de cet article. Au niveau fédéral, il faut rappeler que le terme *drogue* est préféré au terme *médicament* et qu'on doit les considérer synonyme tout au long de cet article.

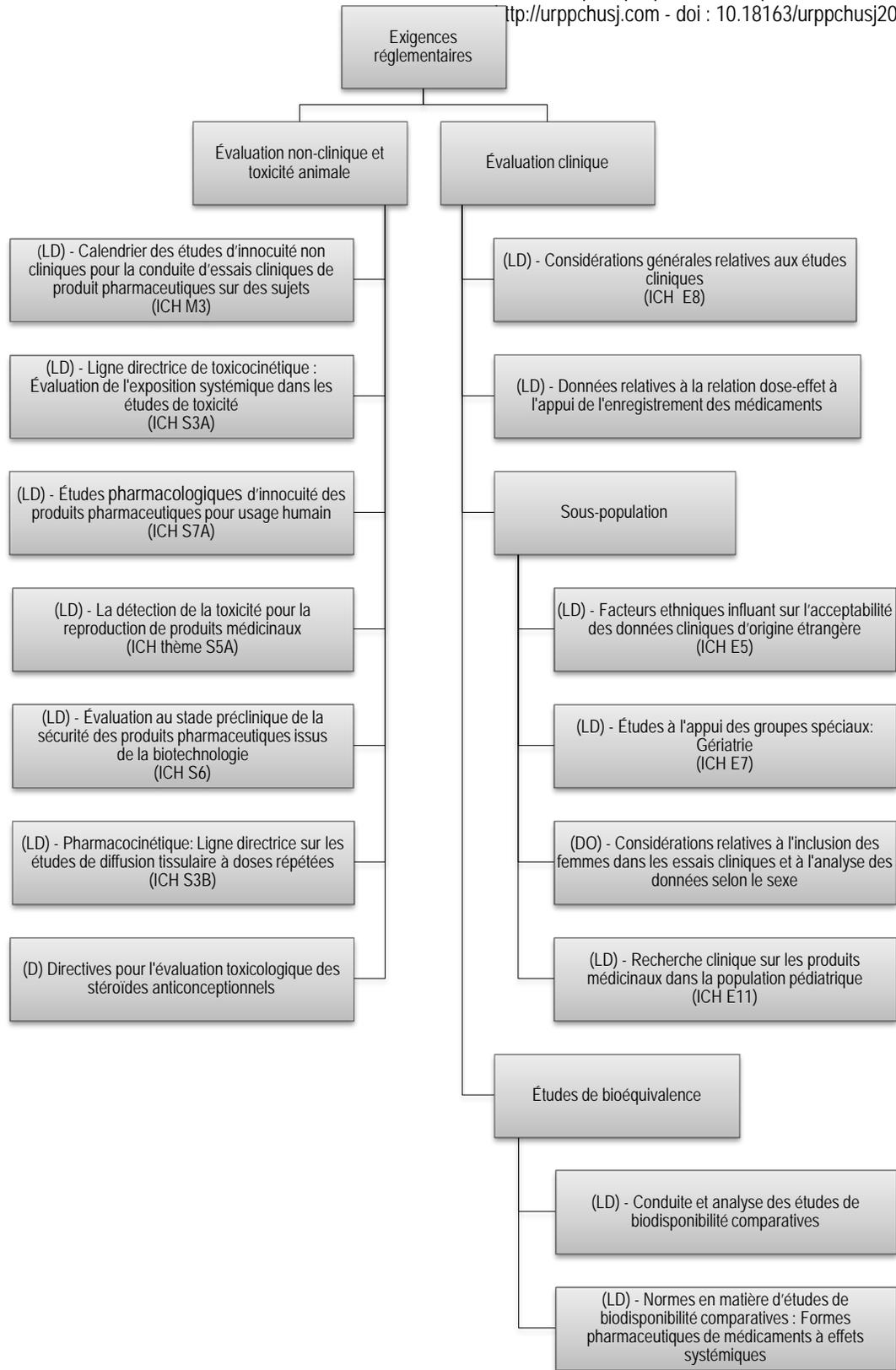
### *Profil synthèse des exigences*

L'annexe 1 présente un profil normatif détaillé des exigences en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada sous forme d'un tableau regroupant les extraits référencés pertinents des documents identifiés pour les études non-cliniques et de toxicité animale et pour les études cliniques. Nous présentons ci-après les éléments clés.

#### Études non-cliniques et de toxicité animale

##### *Généralités*

- L'administration de la drogue à l'étude doit être effectuée chez plusieurs espèces d'animaux;
- Les études doivent être effectuées et analysées avant la première administration chez l'homme car elles permettent d'obtenir des données préliminaires sur la drogue pour sélectionner une première dose sécuritaire pour l'humain;
- Des études de toxicité à dose unique et répétées, de tolérance locale, de génotoxicité et des effets toxiques possibles de la drogue sur le système reproducteur doivent être effectuées;
- La durée des études sur les animaux doit être égale ou supérieure à la durée prévue d'administration dans les études subséquentes chez l'homme;
- Les études doivent fournir des preuves scientifiquement acceptables que la drogue est suffisamment sécuritaire pour être administrée à l'homme;



**Figure 1** Organisation hiérarchique normatif des exigences en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada

Légende : LD-Ligne directrice; D-Directive; DO-Document d'orientation; ICH-International Conference on Harmonisation

- Les études sur le système reproducteur, les phases embryonnaires et néo-natales doivent être terminées avant l'inclusion des femmes dans la phase III;
- Tout au long du développement clinique, les résultats provenant des études animales doivent être intégrés au plan de développement.

#### *Toxicocinétique*

- L'évaluation de l'exposition systémique lors des études de toxicité chez les animaux doit être effectuée;
- Le nombre de prélèvements chez les animaux devrait être le plus élevé possible pour établir un bon profil toxicocinétique mais ce nombre ne doit pas interférer avec les autres paramètres mesurés chez l'animal;
- Les études de toxicité en dose unique aide à caractériser le profil d'exposition et à sélectionner une dose tandis que les études en doses répétées permettent de confirmer le schéma thérapeutique.

#### *Études de pharmacologie d'innocuité*

- Ces études permettent d'étudier les effets pharmacodynamiques indésirables sur les fonctions vitales comme le système cardiovasculaire, le système respiratoire et le système nerveux central;
- Chaque plan de développement devrait être propre à la molécule étudiée car chaque molécule n'a pas le même effet pharmacologique.

#### *Études de toxicité de reproduction*

- Ces études permettent d'évaluer l'effet de la drogue sur la reproduction des animaux, de la conception jusqu'à la maturité sexuelle;
- La durée des études devra être au moins d'un cycle de vie complet soit de la conception d'une génération à la conception d'une autre;
- Il faut utiliser le profil pharmacocinétique pour sélectionner une espèce pertinente, la méthodologie expérimentale et la dose à sélectionner. Les études peuvent être effectuées par étape et se servir des données obtenues dans le stade précédant pour ajuster le plan de développement.

#### *Évaluation préclinique de la sécurité des produits issus de la biotechnologie*

- Ces évaluations permettent de certifier que les méthodes de purification éliminent les impuretés et les contaminants;
- Les études doivent porter sur une espèce pertinente étant donné le mécanisme d'action particulier des produits biotechnologiques et si possible, les études doivent être effectuées sur deux espèces différentes;

- Le mode d'administration et la dose utilisés doivent être semblables à ceux prévus pour l'humain, mais il faut tenir compte des différences pharmacocinétiques entre l'espèce animale et l'homme;
- Il faut évaluer la pharmacocinétique, la toxicocinétique et la distribution tissulaire.

#### *Études de diffusion tissulaire à doses répétées*

- Ces études sont nécessaires lorsque les études à dose unique ne donnent pas de résultat clair ou définissent mal le profil de diffusion tissulaire;
- Il faut administrer à l'espèce un minimum d'une semaine de traitement jusqu'à un maximum de trois semaines.

#### *Stéroïdes anticonceptionnels*

- Le profil pharmacocinétique doit être établi chez le rat et le singe en plus de l'homme;
- Les études effectuées chez les animaux doivent se passer avant la première administration chez l'humain et les rats doivent recevoir jusqu'à 200 fois la dose prévue chez l'homme et les singes jusqu'à 50 fois.

#### *Études cliniques*

##### *Généralités*

- La première administration chez l'homme vise à établir la tolérance et l'innocuité de la drogue;
- Les données sur la relation dose-effet doivent être recueillies tout au long du développement clinique et le plan de développement devra être ajusté en fonction des résultats obtenus sur la relation;
- Études de phase I : Ces études permettent d'évaluer sur des volontaires sains (objectifs non thérapeutiques) la tolérance, l'innocuité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et obtenir des preuves préliminaires d'efficacité si possible;
- Études de phase II : Ces études possèdent des objectifs thérapeutiques qui sont évalués sur des malades. Elles permettent de déterminer l'intervalle thérapeutique à utiliser durant les études confirmatoires de phase III;
- Phase III : Ces études visent à confirmer les résultats obtenus en phase II sur une plus grande population de patients. Elles fournissent les éléments confirmatoires pour soumettre une demande d'autorisation de mise en marché;
- Phase IV : Ces études sont effectuées après la mise en marché du produit et permettent d'augmenter les connaissances sur la drogue.

#### *Relation dose-effet*

- Cette évaluation permet de caractériser le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de la drogue;
- Une bonne connaissance de la courbe dose-effet permet de bien évaluer les doses à donner aux patients et l'intervalle entre ces doses;
- Cette relation est influencée par des facteurs comme la cinétique de la drogue (linéaire, non-linéaire), les différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre les personnes et les populations;
- Cette relation permet d'identifier des sous-populations où la drogue réagit différemment.

#### *Sous-populations*

- Femmes : Leur inclusion est essentielle pour déterminer s'il existe des différences reliées aux sexes (p.ex. absorption, distribution, métabolisme, excrétion / pharmacocinétique, pharmacodynamique). Les précautions nécessaires pour éviter les grossesses doivent être mises en place car autant celles aptes à procréer que ménopausées peuvent participer aux études;
- Facteurs ethniques : Certains médicaments peuvent être plus ou moins sensibles aux facteurs ethniques. La provenance ethnique influence des aspects du parcours du médicament dans le corps. Pour extrapoler des données provenant d'une population X à une population Y, il faut que ces données soient complètes d'un point de vue pharmacodynamique, pharmacocinétique, de la relation dose réponse, de l'efficacité et de l'innocuité. De plus, il faut connaître la relation entre les deux populations;
- Gériatrie : Il faut un minimum de 100 patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les études pour évaluer si le médicament agit de manière différente dans cette sous-population. Les risques principaux chez cette population sont les interactions médicamenteuses et une diminution de la capacité des reins et du foie. Des études doivent être planifiées pour évaluer ces risques et s'il existe une réelle différence entre la population normale et gériatrique;
- Pédiatrique : Les études pharmacocinétiques de comparaison de formulations doivent être effectuées chez les adultes mais celles pour le choix des doses efficaces doivent être effectuées dans la population pédiatrique. Pour une cinétique linéaire, une administration unique de la drogue chez les enfants est requise pour déterminer la posologie alors que pour une cinétique non-linéaire, une étude à l'état stationnaire est aussi nécessaire. Il faut réduire au maximum le nombre de prélèvements et réduire la quantité de sang prélevée.

#### *Études de bioéquivalence*

- Un nombre minimal de 12 volontaires sains est nécessaire et ce nombre doit respecter les critères de calcul de taille d'échantillon;
- Un minimum de 12 prélèvements est nécessaire pour calculer les paramètres pharmacocinétiques (p.ex. C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, SSC,  $\lambda$ , t<sub>1/2</sub>). Le dernier prélèvement quantifiable devrait se situer à 80% de la SSC de la courbe de la concentration en fonction du temps lorsqu'extrapolé à l'infini;
- Les normes de bioéquivalence ne sont pas toutes les mêmes selon la forme ou l'indication thérapeutique mais en général, la moyenne relative de la SSC de la courbe de la concentration en fonction du temps du produit comparateur devrait se trouver entre 80% et 125% du produit sur le marché
- L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la SSC de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable (SSCT) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre 80 % et 125 % inclusivement.

En somme, il existe très peu de règles entourant la pharmacocinétique pédiatrique. Ceci n'est pas étonnant compte tenu que le Canada n'a pas modifié son cadre législatif afin de soutenir davantage la réalisation d'études en pharmacocinétique et pharmacodynamie en pédiatrie. On peut consulter notre autre revue documentaire sur la recherche en pédiatrie afin de comparer le cadre législatif canadien au cadre américain et européen. [10].

#### *À propos de l'International Conference on Harmonisation*

Dans le cadre de notre recherche, nous nous sommes intéressés plus longuement à deux documents pivots.

#### *Considérations générales relatives aux études cliniques*

Le premier de ces deux documents a été publié en 1997 par l'International Conference on Harmonisation (ICH) et porte sur les considérations générales relatives aux études cliniques (ICH-E8) [11]. Dans ces lignes directrices, on retrouve de manière générale ce qui devrait être fait dans le développement préclinique et clinique d'un médicament et à quel moment. Ces lignes directrices indiquent les données nécessaires pour passer d'une étape à l'autre, les éléments importants à considérer dans la planification d'une étude clinique et quelles informations sont

nécessaires pour préparer une demande d'essai clinique. Ce document précise que la classification des études cliniques devrait être effectuée selon leur objectif plutôt que selon une phase particulière car un type d'étude peut être effectué plusieurs fois durant le développement et ne pas forcément être présent dans plusieurs phases.

Le tableau I présente la classification des études cliniques par objectif de l'étude selon l'ICH.

Ainsi, on note que l'étude des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'humain relèvent de la première catégorie soit les études pharmacologiques chez l'humain. On peut aussi lire dans ce document que « les fondements et les

orientations de l'exploration et du développement cliniques sont tributaires des résultats des études pharmacocinétiques et pharmacologiques non cliniques, lesquels incluent des informations telles que les suivantes :

- Fondement pharmacologique des principaux effets (mécanisme d'action);
- Relation dose-effet ou concentration-effet et durée de l'effet;
- Étude des voies d'administration clinique possibles;
- Pharmacologie systémique, incluant les effets pharmacologiques sur les principaux appareils organiques et les réponses physiologiques;
- Étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion ». [11]

**Tableau I** Classification des études cliniques par objectif de l'étude selon l'International Conference on Harmonisation [11]

Type d'études	Objectif de l'étude	Exemples d'études
<b>Pharmacologique chez l'humain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer la tolérance</li> <li>- Définir/décrire les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques</li> <li>- Explorer le métabolisme de la drogue et les interactions médicamenteuses</li> <li>- Estimer l'activité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Études dose-tolérance</li> <li>- Études PC et (ou) PD à dose unique et à doses répétées</li> <li>- Études d'interactions médicamenteuses</li> </ul>
<b>Thérapeutique exploratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Explorer l'utilisation pour l'indication visée</li> <li>- Estimer la posologie pour les études subséquentes</li> <li>- Jeter les bases nécessaires pour la conception, les paramètres étudiés et la méthodologie de l'étude confirmatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Premières études, d'une durée relativement brève, dans des populations de patients étroites et bien définies, portant sur des mesures cliniques ou des paramètres pharmacologiques ou des variables substitutives</li> <li>- Études d'exploration dose-effet</li> </ul>
<b>Thérapeutique confirmatoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Démontrer/ confirmer l'efficacité</li> <li>- Établir le profil d'innocuité</li> <li>- Constituer une base suffisante pour permettre d'évaluer la relation bénéfique/risque en vue d'un octroi de licence</li> <li>- Établir la relation dose-effet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Études adéquates et bien contrôlées pour établir l'efficacité</li> <li>- Études dose-effet randomisées et parallèles</li> <li>- Études cliniques d'innocuité</li> <li>- Études sur la mortalité et l'issue de la morbidité</li> <li>- Études simples à grande échelle</li> <li>- Études comparatives</li> </ul>
<b>Usage thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Préciser la compréhension de la relation bénéfique/risque dans la population générale ou dans des populations ou des environnements particuliers</li> <li>- Répertoire les réactions indésirables moins courantes</li> <li>- Préciser les recommandations posologiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Études comparatives d'efficacité</li> <li>- Études sur la mortalité et l'issue de la morbidité</li> <li>- Études de paramètres additionnels</li> <li>- Études simples à grande échelle</li> <li>- Études pharmacoéconomiques</li> </ul>

**Légende :** PC-Pharmacocinétique; PD-Pharmacodynamique

Le document de l'ICH-E8 décrit aussi l'importance de caractériser les quatre phases du parcours cinétique d'un médicament, soit absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME), dès la phase I car cette caractérisation permet d'identifier tôt dans le développement d'un produit les problèmes potentiels (p.ex. accumulation du produit, interaction possible). Cependant, il est possible d'effectuer des études de type pharmacocinétique plus tard dans le développement du

médicament pour répondre à des questions plus spécifiques comme les populations spéciales.

Le document de l'ICH-E8 mentionne aussi la nécessité d'effectuer des études dans les populations spéciales comme chez les enfants. Le document indique que les études vont dépendre des connaissances sur le médicament et de la possibilité d'extrapoler à d'autres populations les données disponibles chez l'adulte.

## Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique

Le second document pivot a été publié par l'ICH publié en 2003 et porte sur la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique (ICH-E11). [12] En premier lieu, ce document présente une liste de toutes les lignes directrices de l'ICH qui peuvent avoir une répercussion sur les études pédiatriques. De plus, ce document indique que les données d'innocuité les plus pertinentes proviennent généralement de l'exposition au médicament chez l'adulte incluant les résultats des études toxicologiques à doses répétées, des études de toxicité pour la reproduction et des études de génotoxicité. L'ICH mentionne aussi la nécessité de fournir une formulation adéquate pour la population pédiatrique. Le document propose des balises entourant le moment approprié dans le développement clinique pour effectuer les études dans la population pédiatrique selon différentes situations (p.ex. médicament prévu exclusivement pour les enfants, médicament prévoyant être utilisé chez les adultes et les enfants pour une maladie grave, médicament prévoyant être utilisé aussi pour d'autres maladies et affections). Les études de pharmacocinétique pour déterminer si la formulation pédiatrique est équivalente à la formulation adulte doivent être effectuées chez les adultes. Les études de pharmacocinétique pour le choix des doses pédiatriques doivent se dérouler dans la population pédiatrique et, la plupart du temps, chez des sujets déjà malades. Dans les études pédiatriques, l'ICH précise qu'il faut réduire au maximum la quantité de sang prélevé et le document propose différents moyens pour réduire cette quantité. Le document propose cinq catégories d'âges pour la population pédiatrique et indique les particularités du développement clinique de chaque catégorie.

### *Santé Canada – présentations de drogue nouvelle*

Dans une ligne directrice de Santé Canada publiée en 1991 sur la Préparation d'une présentation de drogue nouvelle (PDN) à l'usage humain, on précise les données requises en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament [13]. Nous reprenons ci-après les extraits pertinents à notre revue documentaire.

## 3.2 Études cliniques

### 3.2.1 pharmacologie clinique

- « 3.2.1.1 Pharmacodynamie : Cette rubrique doit comporter des résumés des études à dose unique et à doses multiples effectuées sur des volontaires, des études portant sur les

limites de la posologie, des études des effets du médicament sur diverses fonctions organiques (elles peuvent être regroupées par étude individuelle ou par principal phénomène ou activité), des études sur les interactions pharmaceutiques, etc. » [13]

- « 3.2.1.2 Pharmacocinétique : La pharmacocinétique comprend les études sur le métabolisme. Discuter des corrélations et des différences établies à partir de données analogues tirées d'études sur l'animal, y compris des concentrations sanguines comparatives et de l'importance des résultats. » [13]
- « 3.2.1.3 Biodisponibilité : Les présentations de drogue nouvelle à usage humain pour les produits pharmaceutiques « génériques » doivent inclure des données appropriées, suffisantes et validées d'études de biodisponibilité comparée. » [13]

## 4.1 Travaux pharmacologique

### 4.1.1 Pharmacologie

- « 4.1.1.1 Actions principales : Cette section comprend les études se rapportant aux actions pharmacologiques représentant le fondement des essais cliniques proposés. Les études peuvent aussi démontrer la dose minimale efficace, le cas échéant, mais elles doivent fournir avant tout une description adéquate des rapports dose-effet qui donnent lieu à des réactions pharmacologiques chez chacune des espèces animales étudiées. » [13]
- « 4.1.1.2 Actions secondaires : Cette section comprend des études portant sur les actions pharmacologiques secondaires de la drogue nouvelle et qui peuvent avoir un rapport avec l'utilisation prévue ou les effets nocifs du médicament. » [13]
- « 4.1.1.3 Métabolisme, absorption, distribution et élimination : Présenter des études relatives au métabolisme (ou détoxication), à l'absorption, à la distribution, à l'induction enzymatique, à l'excrétion et à la pharmacocinétique du médicament. » [13]

## 4.2 Études cliniques

### 4.2.1 Pharmacologie clinique

- « 4.2.1.1 Études pharmacodynamiques : Dans le cadre de cette rubrique, présenter les rapports des études à dose simple et à doses multiples effectuées chez des volontaires, des études concernant la plage posologique, des études des effets du médicament sur diverses fonctions

organiques, des études sur les interactions médicamenteuses, etc. » [13]

- « 4.2.1.2 Études pharmacocinétique : Sous cette rubrique, inclure les rapports portant sur les sites de fixation, la demi-vie biologique, l'élimination, les études pharmacocinétiques, etc. Inclure également les études portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'induction enzymatique et l'excrétion du médicament et de ses métabolites actifs, le cas échéant. » [13]

Un deuxième document de Santé Canada, publié en 1992, a été annexé au document de préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain à titre de supplément. [13] Ce document fournit les recommandations de Santé Canada en ce qui concerne les tableaux à inclure dans la PDN. Pour ce qui est de la pharmacocinétique, trois tableaux sont requis :

#### 3.1.1.3 et 3.2.1.2 Pharmacocinétique

- « Toutes les études de biodisponibilité et de pharmacocinétique qui ont été menées à terme, incluant celles effectuées chez l'animal, doivent être mentionnées (...). Tel qu'indiqué dans le tableau [Santé Canada réfère au tableau 9 de son document], chaque étude doit être identifiée par un numéro de rapport et par un renvoi à l'endroit de la présentation où se trouve le rapport complet. Doivent également être indiqués les renseignements sur les sujets, la posologie, la voie d'administration, le plan expérimental, la formulation et d'autres données de base. » [13]
- « Les principaux paramètres pharmacocinétiques qui caractérisent la drogue nouvelle doivent être résumés. Les informations fournies dans le [tableau 10] devraient faciliter l'identification des facteurs (sexe, âge, stade de la maladie, régime posologique, interaction médicamenteuse ou alimentaire, etc.) susceptibles de modifier le temps d'absorption de la drogue ou sa concentration dans le sang. Cette présentation permet également de déceler facilement les similarités et les différences entre les animaux et l'humain. Les paramètres pharmacocinétiques, tant chez l'adulte que dans des populations particulières de patients, doivent être déterminés pour toutes les valeurs de la marge posologique clinique recommandée. » [13]
- « Le [tableau 11] permet à l'examineur de comparer les taux sanguins qui ont été associés chez l'animal à des anomalies ou à des manifestations toxiques, avec ceux qui ont été associés chez l'humain à des réactions indésirables. Le tableau met en lumière l'importance a) d'intégrer des études de pharmacocinétique aux évaluations

toxicologiques, afin d'assurer la disponibilité des informations pharmacocinétiques pour la même espèce et aux mêmes doses que celles utilisées dans les études de toxicité et b) d'établir une corrélation entre le profil des réactions indésirables de la drogue nouvelle et les taux sanguins observés aux doses recommandées au niveau clinique. » [13]

À ce stade, il est important de souligner que les données requises en vertu des lignes directrices entourant la PDN ne se retrouvent pas forcément dans la monographie du produit.

### *Monographie de médicaments*

Santé Cana a publié en juin 2014 sa nouvelle ligne directrice entourant les monographies de produit [14]. Quelques sections de cette ligne directrice donnent des balises entourant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

#### 3.6.2 Aperçu

- « Les interactions potentielles doivent être présentées dans la sous-section « Aperçu ». Parmi celles-ci, on trouve les interactions soupçonnées en fonction du profil pharmacocinétique ou pharmacologique du médicament en question (p. ex., interactions avec le cytochrome P450, potentiel d'allongement de l'intervalle QT, polymorphisme génétique). Ces renseignements doivent être présentés sous forme de texte. Un bref énoncé au sujet du mécanisme potentiel de l'interaction potentielle doit être offert » [14].

#### 3.6.3 Interactions médicament-médicament

- « Toutes les interactions médicament-médicament importantes sur le plan clinique (y compris celles qui ne sont soutenues que par des études in vitro ou menées chez les animaux) devraient apparaître dans cette section.
- Les études pharmacocinétiques qui comportent des renseignements au sujet de la cinétique de combinaisons de médicaments particulières doivent apparaître à la Partie II : Pharmacologie détaillée. Toutefois, un résumé tiré de ces renseignements pharmacocinétiques doit apparaître à la section « Interactions médicamenteuses ».
- L'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit apparaître avant le tableau : Les médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la

gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

- En l'absence de données sur l'interaction, l'énoncé suivant ou un énoncé semblable doit être inclus : Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie » [14].

### 3.9 Mode d'action et pharmacologie clinique

- « Cette section doit comprendre un synopsis concis des caractéristiques saillantes du mode d'action, de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique du médicament. La pertinence des renseignements fournis doit être éprouvée en ce qui concerne la pharmacologie ou la pharmacodynamique du médicament chez l'humain ».

#### 3.9.1 Mode d'action

- « En ce qui a trait aux anti-infectieux, une brève description du mode d'action du médicament contre les microorganismes ou les systèmes enzymatiques en cause dans la réplication doit être fournie ».

#### 3.9.2 Pharmacodynamique

- « Cette section doit comprendre une brève description des facteurs qui pourraient affecter la réponse pharmacodynamique (efficacité clinique, innocuité et réponse à la posologie) ».

#### 3.9.3 Pharmacocinétique

- « Un tableau sommaire portant sur les caractéristiques pharmacocinétiques les plus importantes sur le plan clinique doit être fourni (reportez-vous au modèle). Cette section doit également comprendre une brève explication de l'importance sur le plan clinique des données pharmacocinétiques de base pour la population générale, selon les titres suivants:

- Absorption - Renseignements caractérisant les propriétés du médicament, telles que la surface sous la courbe (SSC), le moment où l'on observe la concentration maximale (T<sub>max</sub>), la concentration maximale observée (C<sub>max</sub>), le moment où le médicament commence à agir et l'effet de la consommation de nourriture sur l'absorption (même si ce dernier s'avère négligeable) et temps pour arriver à l'état stable;
- Distribution - Degré de fixation aux protéines, volume de distribution (V<sub>d</sub>), sites de distribution, en veillant à préciser si le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique;

- Métabolisme - Les sites et les voies du métabolisme (y compris les effets sur la p-glycoprotéine, le cytochrome P450) et la portée du métabolisme de premier passage, l'activité biologique et pharmacologique des métabolites, les modifications du métabolisme reliées à la dose;

- Élimination - La ou les voies et le pourcentage attribuable à chacune d'entre elles, la demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>), clairance » [14].

- Cette section doit fournir un bref exposé indiquant si le médicament affiche une pharmacocinétique linéaire ou non linéaire. Si elle est non linéaire, la nature de cette non-linéarité, y compris la marge posologique sur laquelle la non-linéarité est observée ainsi que le mécanisme sous-jacent de la non-linéarité, devrait être décrite » [14].

#### 3.9.3.1 Populations particulières et états pathologiques

- « Cette section doit comprendre des renseignements pharmacocinétiques qui présentent un intérêt en ce qui concerne les populations particulières (p. ex., la pédiatrie, la gériatrie, le sexe, le polymorphisme génétique, la race) et certains états pathologiques (p. ex., insuffisance hépatique, insuffisance rénale).

- Des renseignements sur les interactions médicament-médicament pharmacocinétiques et des renseignements tirés d'études in vitro ou menées chez les animaux doivent être incorporés à la Partie II : Renseignements scientifiques dans la section « Pharmacologie détaillée ». Lorsque des preuves substantielles indiquent que les renseignements en question présentent un certain intérêt en ce qui concerne l'utilisation thérapeutique du médicament, ces renseignements doivent être incorporés à la section « Interactions médicamenteuses ».

- *Présentation* : Tableau (pour les valeurs pharmacocinétiques) et exposé de faits (reportez-vous au modèle) » [14].

### 4.3 Pharmacologie détaillée

- « Cette section doit comprendre deux groupes de données, un sur les animaux et un sur l'homme, et chacun de ces groupes doit comprendre une sous-section in vitro et une sous-section in vivo. Chacune des études à inclure doit faire l'objet d'une description qui lui est propre et doit fournir des détails suffisants pour permettre une interprétation exacte. Des données sur les animaux ne doivent être incluses qu'en l'absence d'études menées chez l'homme, si celles-ci sont insuffisantes ou si les renseignements peuvent être utiles à

l'interprétation de la toxicité ou du mode d'action au médicament.

- Dans les sections sur l'homme et sur les animaux, les études doivent être présentées sous deux aspects : pharmacodynamique et pharmacocinétique. Les expériences relatives à la pharmacocinétique sont celles qui ont eu recours à diverses doses et à divers schémas posologiques en vue de déterminer des facteurs tels que l'absorption, la biodisponibilité et la bioéquivalence, les concentrations sanguines et tissulaires, les paramètres de distribution et la fixation aux tissus biologiques. Les renseignements disponibles sur les métabolites, la concentration des métabolites, la vitesse du métabolisme et les preuves d'induction ou de saturation enzymatiques doivent être décrits. Il faut également préciser les modes et les conditions d'élimination, y compris les concentrations que l'on trouve dans la bile, les matières fécales, l'urine, etc. Il est préférable de présenter de telles données dans des tableaux et des figures.
- Les facteurs qui influencent les profils pharmacodynamique et pharmacocinétique doivent être décrits, y compris les effets de l'âge, du sexe, de la grossesse, des facteurs génétiques, des maladies, de la présence d'aliments, du pH du contenu de l'estomac et des interactions médicamenteuses. La façon dont les facteurs pharmacocinétiques s'appliquent à la posologie, à l'activité thérapeutique, à la toxicité et à des états pathologiques ou physiologiques particuliers doit être expliquée et faire l'objet de renvois à des énoncés compris dans d'autres sections de la monographie de produit.
- Les conclusions d'ordre spéculatif découlant des données pharmacologiques relatives à l'utilisation clinique ne doivent être signalées que lorsqu'elles portent sur un danger potentiel.
- Les études cliniques pivotales sur l'efficacité doivent être incorporées à la section « Essais cliniques ».
- *Présentation* : Tableau, dans la mesure du possible, et exposé de faits (reportez-vous au modèle) » [14].

Notons que Santé Canada a mené jusqu'en mars 2015, dans le cadre de l'initiative sur l'étiquetage en langage clair de la Direction générale des produits de santé et des aliments, une consultation entourant les parties I Renseignements pour le professionnel de la santé et II Renseignements scientifiques - Ligne directrice : Monographie de produit. [15].

### *À propos de la recherche post-commercialisation par les cliniciens*

Afin de compenser l'absence de données en pédiatrie, des promoteurs et des cliniciens se sont intéressés à évaluer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de médicaments utilisés en pédiatrie. Différentes initiatives sont donc mises en place afin de recueillir des données dans la population pédiatrique.

Par exemple, aux États-Unis, le Réseau d'essais pédiatriques (*Pediatric Trials Network-PTN*) a entrepris en 2011 le projet « Pharmacokinetics of understudied drugs administered to children per standard of care » ou POPS. [16]. Ce projet a pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique de médicaments utilisés dans la pratique clinique usuelle chez les enfants mais qui ont fait l'objet d'un nombre insuffisant d'études. Le projet POPS vise l'évaluation de plus de 100 médicaments différents et l'étude devrait se terminer en 2016-2017.

La participation internationale à cette initiative ne peut se faire sans tenir compte du cadre législatif et normatif en place dans chaque région. Au Canada, c'est l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC2) [17] qui est le document pivot. Il faut aussi mentionner que le centre de génomique et politiques (Université McGill) et le Réseau de recherche en santé des enfants et des mères (RRSEM) en collaboration avec l'Institut du développement et de la santé des enfants et des adolescents (IRSC) et le Bureau de l'éthique (IRSC) ont publié en 2012 un document sur les Pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents. [18]. Ce document situe les normes éthiques internationales et canadiennes en ce qui concerne la recherche en santé avec des enfants et des adolescents. Ce document ne remplace aucunement l'EPTC2, mais vise à aider les cliniciens à appliquer l'EPTC2 à la population pédiatrique. Le document comporte 10 chapitres. Il est pertinent de noter que l'annexe 1 de ces pratiques exemplaires comprend dix tableaux qui comparent les normes éthiques internationales (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Association Médicale Mondiale (AMM), Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO), Concil for International Organizations og Medical Sciences (CIOMS), International Conference on Harmonisation (ICH), Human Genome Organization (HUGO), Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), Conseil de l'Europe, Agence européenne des médicaments (EMA)) et canadiennes par sujet de chapitre. Dans le cadre de notre revue

documentaire, le tableau II présente les éléments clés des 10 chapitres des pratiques exemplaires.

### *Améliorer les médicaments pour enfants au Canada*

Enfin, notre revue documentaire nous a permis d'identifier et de consulter avec attention le rapport « Améliorer les médicaments pour enfants au Canada » [19] provenant du Conseil des

académies canadiennes. Le rapport présente notamment un tableau des différents éléments physiologiques influençant la pharmacocinétique des médicaments au cours du développement de l'enfant et les conséquences de ces changements. Afin de compléter notre réflexion, nous avons produit un tableau synthèse de ces changements, tel que présenté à l'annexe 2 de cet article.

**Tableau II** Éléments clés des pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents [18]

Chapitres	Titres de chapitres	Recommandations
1	L'inclusion des mineurs dans la recherche	L'inclusion des mineurs dans la recherche favorise leur sécurité et leur bien-être.
2	Le consentement à la recherche	Les chercheurs devraient obtenir le consentement libre et éclairé de l'adolescent apte à consentir ou des parents, si le mineur est inapte à consentir.
3	L'assentiment du mineur	Les chercheurs devraient demander l'assentiment du mineur en fonction de son niveau de développement et de ses capacités. Cependant, quand un adolescent acquiert la capacité légale de fournir un consentement libre et éclairé ou qu'il parvient à l'âge légal de la majorité pendant la recherche, les chercheurs devraient solliciter son consentement libre et éclairé.
4	Le dissentiment du mineur	Le dissentiment du mineur capable de comprendre devrait être respecté.
5	Les dérogations à l'obtention du consentement	Dans des situations exceptionnelles, les chercheurs peuvent demander à un CÉR de déroger à l'obligation d'obtenir le consentement d'un adolescent apte à consentir ou des parents, si le mineur est inapte à consentir.
6	L'évaluation des risques et des bénéfices	Quand un mineur participe à un projet de recherche, il devrait pouvoir espérer en tirer un bénéfice direct pour sa santé. Si aucun bénéfice direct n'est probable, les résultats devraient profiter à d'autres mineurs du même âge ou ayant la même maladie, le même risque, la même condition ou le même handicap que lui, et il ne devrait être exposé tout au plus qu'à un risque minimal.
7	La protection de la vie privée et la confidentialité	Afin que la vie privée et la confidentialité soient protégées, les chercheurs devraient adopter des mesures de protection appropriées et raisonnables, en tenant compte des lois applicables.
8	La communication des résultats de la recherche	Les chercheurs devraient largement diffuser les résultats généraux de la recherche. Généralement, les chercheurs devraient respecter le souhait de l'adolescent apte à consentir ou des parents si le mineur est inapte à consentir au sujet de la communication des résultats de la recherche. Cependant, les résultats individuels et les découvertes fortuites devraient être communiqués 1) s'ils sont scientifiquement validés, 2) s'ils ont des implications significatives pour la santé de l'enfant ou de l'adolescent, et 3) si un moyen de prévention ou un traitement est disponible pendant l'enfance ou l'adolescence. L'adolescent apte à consentir ou les parents du mineur inapte à consentir devraient être informés, le cas échéant, de l'anonymisation des données ou des échantillons et de ses conséquences quant à l'impossibilité de communiquer des résultats individuels et des découvertes fortuites.
9	Les paiements aux participants à la recherche	Il peut être approprié de dédommager les mineurs et les parents qui participent à la recherche. Les parents ne devraient recevoir aucun paiement autre que le remboursement de leurs dépenses liées à la participation de leur enfant, et un dédommagement pour leur temps. Il convient de discuter des paiements pendant le processus d'obtention du consentement. Un CÉR devrait examiner les paiements proposés.
10	La composition des comités d'éthique de la recherche	Les comités d'éthique de la recherche qui examinent des protocoles de recherche faisant intervenir des enfants et des adolescents devraient être multidisciplinaires et indépendants. Ils devraient compter des membres ayant des compétences dans la conduite de la recherche pédiatrique. Si aucun des membres ne possède de telles compétences, le CÉR devrait obtenir les conseils d'un conseiller spécial.

Légende : CER-Comité d'Éthique à la Recherche

## Discussion

Cette revue documentaire met en évidence le profil réglementaire et normatif des exigences en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada. De façon générale, les données recueillies mettent en évidence que des éléments normatifs qui découlent du cadre réglementaire non spécifique.

En ce qui concerne la recherche pré-clinique, on retient qu'il est primordial d'obtenir des données provenant de plusieurs espèces d'animaux avant d'effectuer la première administration chez l'homme. Les animaux doivent, au minimum, avoir la même durée d'exposition au médicament que celle prévue chez l'homme. La pharmacocinétique est primordiale dans l'étude du profil de la toxicité. Le nombre de prélèvements sanguins chez les animaux n'étant pas limité, le profil des effets indésirables en fonction de la dose ou de la concentration sanguine risquent d'être complets. Les études pré-cliniques chez les animaux permettent de bien caractériser les risques inhérents à l'exposition au médicament sur les organes reproducteurs, le comportement de reproduction, la gestation, le développement et l'effet du médicament sur la reproduction de la prochaine génération.

En ce qui concerne la recherche clinique, on retient que la relation dose-effet du médicament doit être caractérisée tout au long du développement clinique. Ainsi, de l'information supplémentaire sur la pharmacocinétique du médicament devrait être disponible après chaque étape du développement. Plus la cinétique du médicament est connue, plus le profil dose-effet est fiable et plus la certitude avec laquelle on peut choisir des doses sécuritaires et efficaces pour les patients est élevée. Aussi, le fait de compiler les résultats de pharmacocinétique à chaque étape, permet d'identifier s'il existe des sous-populations qui réagissent différemment au médicament. L'inclusion des femmes et de la population gériatrique permettent de vérifier si les paramètres pharmacocinétiques varient selon les sexes et l'âge. La pharmacocinétique peut aussi être influencée par les facteurs ethniques; pour extrapoler les données d'une population à une autre, il faut absolument connaître la relation pharmacocinétique qui existe entre les deux. Pour ce qui est de la population pédiatrique, les études de bioéquivalence de formulation peuvent être effectuées chez l'adulte, mais pas les études pour déterminer les doses efficaces. Celles-ci doivent absolument être effectuées dans la population pédiatrique. Pour ce qui est du profil de pharmacocinétique chez l'enfant, le nombre de prélèvements nécessaire doit être le plus petit possible. Différentes techniques pour réduire le nombre de prélèvements

sont décrites dans le thème E8 de ICH, comme par exemple le fait de combiner les quelques points obtenus chez chaque enfant pour créer un profil cinétique de population. Pour les études de bioéquivalence, il faut un minimum de 12 volontaires sains et un minimum de 12 prélèvements sanguins doivent être effectués. Pour qu'un produit soit déclaré bioéquivalent, la concentration plasmatique maximale et la surface sous la courbe du produit évalué doit représenter de 80 à 125% des valeurs du produit novateur.

En ce qui concerne l'obtention d'un avis de conformité aux fins d'accéder au marché canadien, chaque fabricant doit fournir une PDN. Le document doit inclure différentes informations et différents tableaux relatifs à la pharmacocinétique d'un médicament. Toutes les données obtenues chez les animaux et chez l'homme doivent être présentées. Le fabricant doit fournir une description détaillée des études sur le métabolisme et indiquer les corrélations et les différences avec les données obtenues chez les animaux. Les études doivent détailler l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et l'induction enzymatique. Les sites de fixation du médicament et sa demi-vie biologique doivent aussi faire l'objet d'étude et doivent être présentés dans la PDN. Pour les médicaments génériques, le fabricant doit inclure suffisamment de données validées pour que la biodisponibilité puisse être comparée avec celle du médicament innovateur. Un tableau doit être présenté avec les facteurs qui peuvent influencer la pharmacocinétique du médicament. Un autre tableau doit permettre la comparaison des concentrations plasmatiques des médicaments qui ont menées à des effets indésirables chez les animaux comparativement à l'humain.

La recherche post-commercialisation sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique est un enjeu important étant donné le grand nombre de médicaments présentement utilisés dans cette population et ce malgré le fait que les agences réglementaires n'ont pas approuvées leur utilisation chez les enfants. Il est important de souligner que ce cadre législatif et normatif canadien est en retard par rapport au cadre législatif américain et européen. Santé Canada ne peut actuellement obliger un fabricant à effectuer des études dans la population pédiatrique ou fournir les données déjà obtenues dans la population pédiatrique ou obliger le fabricant à faire une demande pour une indication pédiatrique. Le Canada tente tout de même de favoriser la soumission de données dans la population pédiatrique par les fabricants en prolongeant la protection des données. Cependant, cette mesure n'a pas eu énormément de succès auprès des fabricants. Aux États-Unis et en Europe, les agences réglementaires peuvent exiger des

compagnies pharmaceutiques qu'elles effectuent des études pédiatriques et en contrepartie cette pratique donne des avantages (p.ex. prolongation brevet pour l'ensemble des ventes, avantage financier) en échange de la réalisation d'études d'efficacité et d'innocuité chez une population ciblée. Les États-Unis ont instauré en 2002 (avec mise à jour législative en 2007) le « Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) » qui a comme mandat d'établir un processus pour étudier les médicaments dans la population pédiatrique et d'améliorer le développement des médicaments dans cette population en collaborant sur divers plans comme le devis d'étude clinique et les problématiques éthiques [3]. Cependant, les données obtenues pour la Food and Drug Administration et l'European Medicines Agency ne sont pas forcément soumises à Santé Canada alors qu'elles pourraient servir pour l'évaluation du médicament dans la population pédiatrique.

Cette revue de la littérature met en évidence les nombreuses exigences normatives applicables à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie dans la perspective de commercialiser un médicament sur le marché canadien. À l'échelle d'un établissement de santé, notre expérience clinique montre au CHU Sainte-Justine qu'il existe une pénurie de données pertinentes pour un bon nombre de médicaments utilisés en pédiatrie. Tel qu'évoqué précédemment, il apparaît pertinent que les paramètres de base soient identifiés pour les groupes cibles à traiter, mais aussi par tranche d'âge en tenant compte de l'évolution de l'enfant (c.-à-d. nouveau-nés prématurés (moins de 37 semaines de gestation), nouveau-nés à terme (0 à 27 jours) nourrissons et tout petits (28 jours à 23 mois), enfant (2 à 11 ans) et adolescent (12 à 18 ans)).

Comme le suggère notre revue documentaire et selon notre expérience pratique, des études à plus grande échelle sont requises afin de regrouper des données disponibles et un seul établissement pédiatrique n'a généralement pas la taille d'échantillon requise pour établir un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de tous les médicaments utilisés en pédiatrie. Des initiatives telles que le projet POPS vont possiblement permettre d'obtenir de telles données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur des médicaments dont la version générique est déjà disponible. D'autres initiatives, telles que le centre OPTIME au CHU Sainte-Justine vont aussi sans doute contribuer à générer de nouvelles données utiles aux cliniciens.

En terme pratique, toute réflexion entourant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez l'enfant débute par une caractérisation des paramètres pharmacocinétiques

chez l'adulte pour ensuite les comparer aux changements physiologiques que subit l'enfant au cours de son développement. Cette comparaison peut permettre d'identifier des problèmes potentiels et d'évaluer l'importance d'effectuer des études pharmacocinétiques pour ce médicament. Dans la population pédiatrique, il faut au minimum déterminer les paramètres de base comme la biodisponibilité, la concentration plasmatique maximale, le temps pour atteindre la concentration maximale, la demi-vie d'élimination et la part des métabolites actifs. Ces paramètres permettraient d'identifier les différences majeures entre les adultes et les enfants et même les différences dans les catégories d'âge pédiatrique.

Cette revue documentaire ne permet pas de statuer sur un schéma optimal de recherche en pharmacocinétique et pharmacodynamie en établissement de santé. Un tel scénario doit éventuellement préciser le nombre de patients requis pour effectuer une étude pharmacocinétique dans la population pédiatrique, le nombre minimal de prélèvements nécessaires dans la population pédiatrique pour établir les paramètres pharmacocinétiques. Cependant, nous retenons les éléments suivants :

- Il faut, lorsque possible, cibler un groupe d'âge spécifique afin d'étudier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie;
- La comparaison de la biodisponibilité d'une formulation destinée pour les enfants doit être effectuée chez des adultes mais les études déterminant les doses doivent être effectuées dans la population pédiatrique;
- Il faut réduire au minimum le volume de sang prélevé et le nombre d'échantillon nécessaire.

À l'échelle de notre établissement, cette revue de la littérature constitue l'un des jalons à la mise en place d'un protocole d'un protocole maître et structuré de pharmacocinétique clinique applicable à de petites cohortes de patients traités avec un médicament ciblé, et ce, afin notamment de mieux connaître la pharmacocinétique de ce médicament, de confirmer l'absorption d'une préparation magistrale, d'expliquer la présence d'un effet indésirable ou d'une non réponse thérapeutique.

De plus, cette revue documentaire sera aussi utilisée afin d'exposer les cliniciens impliqués dans la pharmacothérapie pédiatrique aux exigences réglementaires et normatives en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Toutefois, afin d'illustrer de mieux comprendre ces exigences, un second article sera rédigé afin d'illustrer le contenu des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de médicaments ciblés en tenant compte des monographies

canadiennes, américaines et européennes et de bases de données spécialisées.

### *Limites*

Compte tenu du temps disponibles dans le cadre du programme académique, la revue n'a pu être étendue à une comparaison exhaustive du cadre juridique américain et européen. Une telle comparaison pourrait davantage soutenir notre démarche d'élaboration du protocole maître discuté précédemment. De plus, la revue menée ne comporte pas d'exemples spécifiques qui pourraient contribuer à illustrer de façon plus explicite les exigences et les biens livrables.

### **Conclusion**

Cette revue documentaire met en évidence les nombreuses exigences réglementaires et normatives. À l'échelle d'un établissement de santé, notre expérience clinique montre au CHU Sainte-Justine qu'il existe une pénurie de données pertinentes pour un bon nombre de médicaments utilisés en pédiatrie. Ainsi, il apparaît aussi pressant que le Canada comble son retard en matière d'exigences réglementaires et normatives

pour les médicaments utilisés en pédiatrie. Depuis au moins deux décennies, Santé Canada évoque une volonté d'harmoniser son cadre législatif avec le cadre américain. D'ici là, il apparaît souhaitable que les études menées par les promoteurs et les compagnies pharmaceutiques dans la population pédiatrique, aux fins de satisfaire le cadre législatif américain ou européen pour l'obtention d'un avis de conformité, soient prises en compte par Santé Canada, ou minimalement disponibles aux cliniciens canadiens. En outre, des initiatives internationales, nationales et locales devraient favoriser la mise en commun des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour les médicaments utilisés dans la population pédiatrique. Cette revue documentaire peut contribuer à favoriser les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie en pédiatrie.

**Relecteur :** Aucun

**Financement :** Aucun; le projet est réalisé dans le cadre d'un stage non rémunéré au programme de Baccalauréat en sciences biopharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

**Conflits d'intérêts :** Aucun conflit

## **Références**

1. Conseil des académies canadiennes. Aperçu. [en ligne] <http://sciencepourlepublic.ca/fr/about.aspx> (site visité le 12 avril 2015).
2. Prescription pharmaceuticals in Canada. Off-label use. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology. January 2014. [en ligne] <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf> (Site visité le 12 avril 2015).
3. Le comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les adolescents. Améliorer les médicaments pour enfants au Canada. [en ligne] [http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/therapeutics/therapeutics\\_fullreportfr.pdf](http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/therapeutics/therapeutics_fullreportfr.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
4. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. Pharmacocinétique. [en ligne] [http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=8385149](http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8385149) (site visité le 12 avril 2015).
5. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. Pharmacodynamie. [en ligne] [http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=8385148](http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8385148) (site visité le 12 avril 2015).
6. Ratain MJ, Plunkett WK Jr. Principles of Pharmacokinetics. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12815/> (site visité le 12 avril 2015).
7. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. Pharmacokinetics in drug discovery. J Pharm Sci. 2008 Feb;97(2):654-90.
8. Gouvernement du Canada. Lois sur les aliments et drogues. [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/> (site visité le 12 avril 2015).
9. Gouvernement du Canada. Règlement sur les aliments et drogues. [en ligne] [http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,\\_c.\\_870.pdf](http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,_c._870.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
10. Corny J, Bussièrès JF. Recherche clinique en pédiatrie : un état des lieux à l'échelle internationale, nationale et locale Annales de l'Unité de recherche en pratique

- pharmaceutique 2014; 11 Sep :1-53. [en ligne] [http://indicible.ca/urpp/20140911\\_RECHERCHEPED2\\_Annales.pdf](http://indicible.ca/urpp/20140911_RECHERCHEPED2_Annales.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
11. Santé Canada. Considérations générales relatives aux études cliniques ICH thème E8 [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e8-fra.php> (site visité le 12 avril 2015).
  12. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique. ICH thème E11. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  13. Publications du gouvernement du Canada. Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à l'usage humain (Document archivé) [En ligne] <http://publications.gc.ca/site/fra/449394/publication.html> (site visité le 12 avril 2015).
  14. Santé Canada. Ligne directrice : monographie de produits. Juin 2014. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm\\_mp\\_2013-fra.php#a39](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php#a39) (site visité le 12 avril 2015).
  15. Santé Canada. Publication de l'ébauche de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé, et de la Partie II : Renseignements scientifiques - Ligne directrice : Monographie de produit. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/consultation/drug-medic/consult\\_pm\\_mp\\_partI\\_II-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/consultation/drug-medic/consult_pm_mp_partI_II-fra.php) (site visité le 12 avril 2015).
  16. PTN, 2013 – Pediatric Trials Network. Pharmacokinetics of understudied drugs administered to children per standard of care (PTN POPS). [en ligne] <https://pediatrictrials.org/whats-happening-now/studies-in-children/pharmacokinetics-of-understudied-drugs-administered-to-children-perstandard-of-care> (site visité le 12 avril 2015).
  17. Gouvernement du Canada – Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains [en ligne] [http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2-2014/EPTC\\_2\\_FINALE\\_Web.pdf](http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2-2014/EPTC_2_FINALE_Web.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  18. Centre de génomique et politiques (CGP) et Réseau de recherche en santé des enfants et des mères (RRSEM). Les pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents. <http://www.genomicsandpolicy.org/fr/pratiques-exemplaires-2012> (site visité le 12 avril 2015).
  19. Le comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les adolescents. Améliorer les médicaments pour enfants au Canada. [en ligne] [http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/therapeutics/therapeutics\\_fullreportfr.pdf](http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/therapeutics/therapeutics_fullreportfr.pdf)(site visité le 12 avril 2015).
  20. Santé Canada. Ligne directrice - Calendrier des études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques de produit pharmaceutiques sur des sujets. ICH thème M3 [En ligne][http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/timnoncl-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/timnoncl-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  21. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Ligne directrice de toxicocinétique: Évaluation de l'exposition systémique dans les études de toxicité. ICH thème S3A. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s3a-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s3a-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  22. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Études pharmacologiques d'innocuité des produits pharmaceutiques pour usage humain. ICH thème S7A. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s7a-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s7a-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  23. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- La détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicinaux. ICH thème S5A. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s5a-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s5a-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  24. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie. ICH thème S6. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s6-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s6-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  25. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Pharmacocinétique: Ligne directrice sur les études de diffusion tissulaire à doses répétées. ICH thème S3B. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s3b-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/s3b-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  26. Santé Canada. Ligne directrice - Directives pour l'évaluation toxicologique des stéroïdes anticonceptionnels[En ligne][http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/toxster-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/toxster-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
  27. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Considérations générales relatives aux études cliniques.

- ICH thème E8. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e8-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e8-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
28. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments. ICH thème E4 [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e4-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e4-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
29. Santé Canada. Document d'orientation : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/womct\\_femec-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/womct_femec-fra.php) (site visité le 12 avril 2015).
30. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangère ICH thème E5 [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e5-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e5-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
31. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Études à l'appui des groupes spéciaux: Gériatrie. ICH thème E7 [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e7-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e7-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
32. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie- Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique. ICH thème E11. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
33. Santé Canada. Ligne directrice - Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd\\_cbs\\_ebc\\_ld-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).
34. Santé Canada. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives: Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques[En ligne][http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd\\_standards\\_ld\\_normes-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.pdf) (site visité le 12 avril 2015).

Annexe 1 Profil normatif détaillé des exigences en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada

Thématiques	Santé Canada
Étude non-clinique [20]	<p><b>Généralités</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• « L'évaluation de l'innocuité non clinique cherche à caractériser les effets toxiques du produit sur les organes cibles, la dépendance à la dose, le rapport à l'exposition, et la réversibilité potentielle. Ces renseignements sont importants pour calculer approximativement une première dose de départ sûre pour les essais sur des sujets humains, et pour définir les paramètres de la surveillance clinique des éventuels effets indésirables. Bien qu'elles ne soient menées qu'au début de l'élaboration clinique, les études d'innocuité non cliniques devraient permettre de caractériser les effets toxiques potentiels du produit dans les conditions de l'essai clinique prévu. » [20]</li><li>• « Les essais cliniques sur les êtres humains servent à démontrer l'efficacité et l'innocuité d'un produit pharmaceutique, et commencent par une exposition relativement faible d'un petit nombre de sujets. Cette première phase est suivie par des essais cliniques au cours desquels on accroît habituellement l'exposition (dose, durée ou taille de la population de patients exposés). Les essais cliniques sont étendus une fois qu'on a démontré l'innocuité suffisante du produit lors du ou des essais cliniques antérieurs, compilé des données supplémentaires sur l'innocuité clinique obtenues en cours d'essai. » [20]</li></ul> <p><b>Études de toxicocinétique et de pharmacocinétique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• « Les données d'exposition chez les animaux doivent être évaluées avant tout essai clinique sur des êtres humains. Il faut en outre obtenir des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion chez l'animal pour pouvoir comparer les voies métaboliques chez l'humain et chez l'animal. » [20]</li></ul> <p><b>Études de toxicité à dose unique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• « être évaluée chez deux espèces de mammifères avant toute exposition de sujets humains » [20]</li></ul> <p><b>Études de toxicité à doses répétées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• « la durée [exposition] des études de toxicité animale conduites chez deux espèces de mammifères (dont l'une autre qu'un rongeur) devrait être égale ou supérieure à celle des essais cliniques effectués sur des sujets humains, jusqu'à concurrence de la durée maximale recommandée pour les études de toxicité à doses répétées » [20]</li><li>• <b>Études de phase I et II :</b> « Une étude de toxicité à doses répétées menée chez deux espèces animales (dont l'une autre qu'un rongeur) et d'une durée minimale de 2 à 4 semaines peut étayer des études de phase I (pharmacologie appliquée à l'humain) et de phase II (études thérapeutiques préliminaires) d'une durée pouvant aller jusqu'à 2 semaines. Au-delà de cette limite, ces types d'essais cliniques d'une durée de 1, 3 ou 6 mois effectués sur des sujets humains doivent s'appuyer respectivement sur des études de toxicité de 1, 3 ou 6 mois. Des études de six mois sur des rongeurs et des études de toxicité chronique sur des non-rongeurs doivent étayer les essais cliniques d'une durée supérieure à 6 mois. » [20]</li></ul> <p><b>Études de tolérance locale</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• « Chez les animaux, il faut étudier la tolérance locale en utilisant les voies prévues pour l'administration clinique proposée. La tolérance locale doit être évaluée avant d'exposer tout sujet humain. » [20]</li></ul>

---

#### Études de génotoxicité

- « Avant d'exposer un quelconque sujet humain, il faut généralement faire des tests *in vitro* visant à évaluer les mutations et les altérations chromosomiques. » [20]
- « La batterie standard de tests de génotoxicité doit être menée à terme avant d'entreprendre des études de phase II. »

#### Études de cancérogénicité

- « Il n'est habituellement pas nécessaire de terminer les études de cancérogénicité avant la conduite des essais cliniques, à moins qu'il y ait des raisons de s'inquiéter. » [20]

#### Études des effets toxiques sur la reproduction

- **Hommes** : « On peut inclure des hommes dans les essais de phase I et II avant d'effectuer une étude sur la fécondité masculine, puisqu'une évaluation des organes génitaux est prévue dans le cadre des études de toxicité à doses répétées. Il faut faire une étude de la fécondité masculine avant d'entreprendre des essais de phase II. » [20]
- **Femmes ne pouvant procréer** : « On peut inclure des femmes qui ne peuvent procréer (soit qu'elles aient été stérilisées pour de bon, soit qu'elles soient ménopausées) dans les essais cliniques sans devoir effectuer des études des effets toxiques sur la reproduction pourvu que les études de toxicité à doses répétées pertinentes (qui comprennent une évaluation des organes génitaux féminins) ait été effectuées. » [20]
- **Femmes pouvant procréer** :
  - « En ce qui concerne les femmes en mesure de procréer, on se préoccupe beaucoup du risque d'exposition involontaire d'un embryon ou d'un fœtus tant que l'on ne possède pas d'informations sur les avantages potentiels du produit par rapport à ses risques potentiels. » [20]
  - « les résultats d'une étude sur le développement pré- et post-natal doivent être présentés au moment de l'approbation de mise en marché, ou avant s'il y a des raisons de s'inquiéter. Dans toutes les régions, toutes les études des effets toxiques sur la reproduction féminine ainsi que la batterie standard de tests de génotoxicité doivent avoir été effectuées avant que l'on puisse inclure dans un essai clinique quelconque des femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception hautement efficace ou qui sont susceptibles d'être enceintes. » [20]
- **Femmes enceintes** : « Avant d'admettre une femme enceinte dans un essai clinique, toutes les études des effets toxiques sur la reproduction ainsi que la batterie standard des tests de génotoxicité doivent avoir été effectuées. En général, on doit aussi posséder des données sur l'innocuité provenant d'expositions antérieures de sujets humains. » [20]

---

Évaluation de  
l'exposition systémique  
dans les études de  
toxicité (toxicocinétique)  
[21]

Principal objectif de la toxicocinétique:

- « décrire l'exposition systémique réalisée chez l'animal et sa relation à la dose et à l'évolution dans le temps de l'étude de toxicité. » [21]

Objectifs secondaires:

- « établir un lien entre l'exposition obtenue dans les études de toxicité et les observations toxicologiques et contribuer à l'évaluation de la pertinence de ces observations par rapport à l'innocuité clinique.
  - étayer le choix de l'espèce et du schéma thérapeutique dans les études de toxicité non cliniques.
  - produire des renseignements qui, utilisés de concert avec les observations toxicologiques, facilitent l'élaboration des études de toxicité non cliniques
-

---

ultérieures. » [21]

« Ces objectifs peuvent être atteints par la dérivation d'un ou de plusieurs paramètres pharmacocinétiques à partir des mesures effectuées à des moments appropriés au cours de chaque étude. Ces mesures sont habituellement représentées par les concentrations plasmatiques (ou les concentrations dans le sang entier ou le sérum) de la substance mère et/ou de son ou ses métabolites et devraient être choisies cas par cas. La SSC, la  $C_{max}$  et la  $C_{temps}$  dans le plasma, le sang entier ou le sérum sont les paramètres les plus fréquemment utilisés pour évaluer l'exposition dans les études toxicocinétiques. Pour certaines substances, il sera préférable de calculer l'exposition en se fondant sur la concentration libre (non liée aux protéines plasmatiques). » [21]

#### **Exposition systémique**

- « La détermination quantitative de l'exposition systémique fournit une évaluation de la charge imposée à l'espèce étudiée et contribue à l'interprétation des similitudes et des différences dans la toxicité entre espèces, groupes de doses et sexes. L'exposition pourrait être représentée par les concentrations dans le plasma, le sérum ou le sang ou par les SSC de la substance mère et/ou de son ou ses métabolites. Dans certains cas, on peut concevoir des études en vue d'investiguer les concentrations tissulaires. Lors de l'élaboration des études de toxicité, il faudrait tenir compte de l'exposition et de la dépendance à la dose chez les humains, à des doses thérapeutiques (théoriques ou établies), afin d'obtenir un effet suffisant à diverses doses dans les études de toxicité effectuées sur l'animal. Il faudrait également tenir compte de la possibilité de différences (qualitatives ou quantitatives) entre espèces dans la pharmacodynamie de la substance. »
- « Les études toxicocinétiques concomitantes peuvent être effectuées sur l'ensemble ou sur une proportion représentative des animaux utilisés dans l'étude principale ou dans des groupes satellites spéciaux » [21]

#### **Temps d'échantillonnage**

- « La fréquence des temps de prélèvement de liquides organiques au cours des études toxicocinétiques concomitantes devrait être aussi élevée qu'il le faut, mais pas au point de perturber le déroulement normal de l'étude ou de provoquer un stress physiologique chez les animaux. Dans chaque étude, le nombre des temps d'échantillonnage devrait être établi en fonction de la nécessité d'obtenir suffisamment de données pour évaluer l'exposition. » [21]

#### **Doses**

- « L'établissement des doses dans les études de toxicité dépend largement des observations toxicologiques et de la réponse pharmacodynamique de l'espèce à l'étude. » [21]
- « Lorsque les données toxicocinétiques révèlent que l'absorption d'une substance limite l'exposition à la substance mère et/ou à son ou ses métabolites, la dose la plus faible de la substance produisant l'exposition maximale devrait être acceptée comme la dose maximale à utiliser (lorsqu'aucun autre facteur limitant la dose ne s'applique). » [21]
- « Une attention toute particulière doit être portée à l'interprétation des observations toxicologiques dans les études de toxicité (quelles qu'elles soient) lorsque les doses choisies donnent lieu à une cinétique non linéaire. Toutefois, l'apparition d'une cinétique non linéaire ne devrait pas nécessairement se traduire par une limitation de la dose dans les études de toxicité ou invalider les résultats; la toxicocinétique peut, en l'occurrence, s'avérer très utile dans l'évaluation de la relation entre la dose et l'exposition. » [21]

#### **Études de toxicité à dose unique**

---

- 
- « Les résultats des études cinétiques à dose unique peuvent aider à choisir la formulation et à prévoir la vitesse et la durée de l'exposition au cours d'un intervalle entre deux administrations et rendre ainsi plus facile le choix des doses qu'il conviendrait d'employer dans les études ultérieures. » [21]

#### Études de toxicité à doses répétées

- « Le schéma thérapeutique et l'espèce devraient être choisis, dans la mesure du possible, à la lumière des principes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Cela pourrait s'avérer impossible pour les toutes premières études, à un moment où l'on ne connaît habituellement pas la pharmacocinétique humaine ou animale de la substance. » [21]
- Les paramètres toxicocinétiques doivent être incorporés judicieusement dans le plan de l'étude. Il peut s'agir d'effectuer une surveillance de l'exposition ou d'en établir la courbe à des doses appropriées au début et vers la fin de la période de traitement de la première étude à doses répétées. Le mode opératoire adopté pour les études ultérieures dépendra des résultats de la première étude et des modifications éventuellement apportées au schéma thérapeutique proposé. On peut accroître, réduire ou modifier la surveillance ou le nombre de points sur la courbe dans le cas de substances spécifiques ayant donné lieu à des difficultés d'interprétation lors des études de toxicité antérieures. » [21]

---

#### Études pharmacologiques d'innocuité des produits pharmaceutiques pour usage humain [22]

##### Les objectifs des études pharmacologiques d'innocuité sont les suivants :

1. « déterminer les propriétés pharmacodynamiques indésirables d'une substance qui pourraient affecter l'innocuité de cette dernière chez les sujets humains;
2. évaluer les effets pharmacodynamiques et/ou physiopathologiques indésirables d'une substance observés dans les études toxicologiques et/ou cliniques; et
3. étudier le mécanisme des effets pharmacodynamiques indésirables observés et/ou soupçonnés. » [22]

**Puisque les effets pharmacologiques varient en fonction des propriétés de chaque substance étudiée**, les études devraient être choisies et conçues en conséquence. Les facteurs suivants devraient être pris en compte (cette liste n'est pas exhaustive) :

1. « les effets liés à la classe thérapeutique de la substance étudiée, puisque le mécanisme d'action peut laisser supposer des effets indésirables particuliers (p. ex. la pro-arythmie est un effet courant des anti-arythmiques);
  2. les effets indésirables associés à des membres de la classe chimique ou thérapeutique, mais indépendants des effets pharmacodynamiques primaires (p. ex. les antipsychotiques et l'allongement de QT);
  3. les données de la liaison aux ligands ou des dosages enzymatiques laissant supposer des effets indésirables potentiels;
  4. les résultats d'études pharmacologiques d'innocuité antérieures, d'études pharmacodynamiques secondaires, d'études toxicologiques ou les résultats découlant de l'usage chez les sujets humains qui justifient la poursuite des recherches afin d'établir et de caractériser la pertinence de ces observations quant aux effets indésirables potentiels chez les humains. » [22]
- « Le but de la batterie de tests d'évaluation pharmacologique d'innocuité est d'étudier les effets de la substance à l'étude sur les fonctions vitales. À ce propos, on considère habituellement que le système cardiovasculaire, le système respiratoire et le système nerveux central sont les systèmes organiques vitaux qui devraient faire l'objet d'études au moyen de cette batterie de tests. » [22]
  - « Des études pharmacologiques d'innocuité peuvent ne pas être nécessaires pour des agents appliqués localement (p. ex. par voie dermique ou
-

---

oculaire) lorsque la pharmacologie de la substance étudiée est bien caractérisée et qu'il est démontré que l'exposition générale ou la distribution dans d'autres organes ou tissus sont faibles. » [22]

---

**La détection de la toxicité pour la reproduction de produits Médicinaux [23]**

**Généralités**

- « Les études de toxicité pour la reproduction ont pour but de mettre en lumière tout effet d'une ou de plus d'une substance active sur la reproduction chez les mammifères. » [23]
- « Les combinaisons d'études choisies doivent prévoir l'exposition de personnes adultes et tenir compte de tous les stades de développement, depuis la conception jusqu'à la maturité sexuelle. Afin de permettre la détection des effets immédiats et latents de l'exposition, les observations devraient être faites de façon continue pendant un cycle complet de vie, c'est-à-dire de la conception dans une génération à la conception dans la génération suivante. Pour faciliter les choses, cette séquence intégrée peut être subdivisée de la façon suivante:
  - a) Du pré-accouplement à la conception (fonctions reproductives chez le mâle et la femelle adultes, développement et maturation des gamètes, comportement d'accouplement, fécondation).
  - b) De la conception à la nidation (fonctions reproductives chez la femelle adulte, développement prénidation, nidation).
  - c) De la nidation à la soudure du palais dur (fonctions reproductives chez la femelle adulte, développement embryonnaire, formation des organes principaux).
  - d) De la soudure du palais dur à la fin de la gestation (fonctions reproductives chez la femelle adulte, développement et croissance du fœtus, formation et développement des organes).
  - e) De la naissance au sevrage (fonctions reproductives chez la femelle adulte, adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine, développement et croissance préalables au sevrage).
  - f) Du sevrage à la maturité sexuelle (développement et croissance post-sevrage, adaptation à la vie autonome, maturation complète de la fonction sexuelle). » [23]

**Cinétique**

- « Il est préférable de disposer de certaines données cinétiques avant d'entamer des études sur la reproduction, puisque cette information peut avoir une incidence sur le choix des espèces, sur la méthodologie expérimentale et sur les doses. À ce stade, il n'est pas nécessaire que l'information soit tirée d'études très poussées ni qu'elle concerne des femelles gestantes ou lactantes. Au stade de l'évaluation de l'étude, il peut être plus important de disposer de données cinétiques concernant des femelles gestantes ou lactantes, selon les résultats obtenus » [23]
- « Les analyses cinétiques effectuées sur des femelles gestantes ou lactantes peuvent se heurter à des difficultés dues aux changements rapides dans la physiologie de ces animaux. Mieux vaut adopter une perspective à deux ou trois stades. Au stade de la conception d'une étude, les données cinétiques (souvent obtenues chez des mâles ou des femelles non gestantes) fournissent de l'information qui peut aider à faire un choix parmi les espèces, à élaborer la méthodologie expérimentale et à déterminer les doses. Pendant une étude, les données cinétiques peuvent indiquer que les doses choisies sont les bonnes ou indiquer des déviations importantes par rapport à ce qui était prévu. » [23]

**Exemples de méthodologies expérimentales**

- « Pour les composés sans effet léthal à une dose de 2 g/kg et sans indication de toxicité pour une dose répétée de 1 g/kg, il semble suffisant
-

---

d'effectuer une étude unique sur deux générations, avec un groupe témoin et 2 groupes d'étude (0,5 et 1,0 g/kg). Toutefois, il y a lieu de se demander si l'espèce choisie est la bonne ou si le composé était actif.

- Dans le cas des composés qui peuvent être administrés en dose unique une seule fois dans la vie (agents diagnostiques, médicaments utilisés lors d'opérations chirurgicales, par ex.), il peut se révéler impossible d'administrer des doses répétées équivalant à plus du double de la dose thérapeutique humaine pendant quelque période que ce soit. Il semblerait plus approprié de prévoir une période de traitement plus courte permettant l'administration d'une dose plus forte. Pour les femelles, la prise en considération de l'exposition humaine donne à penser qu'il n'y a pas vraiment lieu de prévoir des expositions au-delà de la période embryonnaire.
- Pour les agonistes de la dopamine ou les composés réduisant le taux de prolactine en circulation, les rates constituent un modèle peu valable; les lapines seraient probablement un meilleur choix pour toutes les études de toxicité pour la reproduction, mais il ne semble pas que ce choix ait été essayé. Cette remarque s'applique aussi à d'autres types de composés, pour lesquels le lapin présente un métabolisme plus proche de celui des humains que le rat. » [23]
  - « L'«option la plus probable» équivaut à une combinaison d'études permettant d'établir les effets sur:
  - la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire;
  - le développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle; et
  - le développement embryonnaire et foetal. » [23]

---

**Évaluation au stade  
préclinique de la sécurité  
des produits  
pharmaceutiques issus  
de la biotechnologie [24]**

**Généralités**

- « La présence d'impuretés ou de contaminants peut susciter des inquiétudes concernant la sécurité des produits considérés. Il est préférable d'avoir recours à des méthodes de purification destinées à éliminer les impuretés et les contaminants plutôt que d'établir un programme d'épreuves précliniques pour les qualifier. Dans tous les cas, le produit doit être suffisamment caractérisé pour permettre la mise au point d'études appropriées de la sécurité au stade préclinique. » [24]
- « Il y a des risques éventuels associés à des contaminants présents dans les cellules hôtes de bactéries, de levures, d'insectes, de plantes et de mammifères utilisées. La présence de contaminants provenant des cellules hôtes peut se traduire par des réactions allergiques et d'autres effets immunopathologiques. Les effets nocifs associés aux contaminants à base d'acides nucléiques sont théoriques, mais signalons entre autres l'intégration éventuelle de ces contaminants dans le génome de l'hôte. Dans le cas des produits dérivés de cellules d'insectes, de plantes et de mammifères, ou de plantes et d'animaux transgéniques, il peut également y avoir un risque d'infection virale. » [24]

**Modèle animal**

- « Les programmes d'évaluation de la sécurité doivent porter sur des espèces pertinentes. Une espèce pertinente est une espèce chez qui le produit testé est pharmacologiquement actif par suite de l'expression du récepteur ou d'un épitope (dans le cas des anticorps monoclonaux). On peut utiliser diverses techniques (épreuves immunochimiques ou fonctionnelles) pour identifier une espèce pertinente. Une bonne connaissance de la distribution du récepteur ou de l'épitope permet de mieux comprendre la toxicité que pourra présenter la substance *in vivo*. » [24]
- « Les programmes d'évaluation de la sécurité doivent normalement comprendre deux espèces pertinentes. Toutefois, dans certains cas justifiés, une seule espèce pertinente peut suffire (p. ex. quand une seule espèce pertinente peut être identifiée ou quand l'activité biologique du produit

---

biopharmaceutique est bien élucidée). En outre, même lorsque deux espèces ont été nécessaires pour caractériser la toxicité dans des études à court terme, il est possible de justifier l'utilisation d'une seule espèce pour les études subséquentes de toxicité à long terme (p. ex. si le profil de toxicité chez les deux espèces est comparable à court terme). » [24]

#### Mode d'administration et dose

- « La voie et la fréquence d'administration doivent être très proches de celles prévues pour l'usage clinique. Il faut tenir compte de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité du produit chez les espèces utilisées et du volume qui peut être administré à ces animaux, sans danger et sans souffrance. Par exemple, on peut augmenter la fréquence d'administration à des animaux de laboratoire comparativement à ce qui est proposé pour les études cliniques chez les humains pour compenser un taux d'élimination plus rapide ou une faible solubilité de l'ingrédient actif. Dans de tels cas, il faut définir le niveau d'exposition de l'animal en relation avec l'exposition clinique. Il faut également tenir compte des effets du volume, de la concentration, de la formulation et du site d'administration. On pourra avoir recours à une voie d'administration autre que celles utilisées en clinique si la voie doit être modifiée à cause d'une biodisponibilité réduite, de contraintes liées à la voie d'administration ou encore de la taille ou de la physiologie de l'espèce. » [24]
- « Les doses doivent être choisies de façon à fournir des renseignements sur le rapport dose/réponse et doivent inclure une dose toxique de même qu'une dose pour laquelle aucun effet adverse n'est observé (NOAEL). » [24]

#### Évaluation de l'exposition

- Pharmacocinétique et toxicocinétique
  - « Des études de pharmacocinétique et de toxicocinétique à doses uniques et multiples ainsi que des études de distribution tissulaire chez une espèce pertinente sont utiles; toutefois, les études classiques visant à déterminer un bilan massique ne le sont pas. Les différences pharmacocinétiques entre les espèces animales peuvent avoir un effet significatif sur la prédictibilité des études animales ou sur l'évaluation des relations dose-réponse dans les études de toxicité. Les modifications du profil pharmacocinétique dues à des mécanismes de clairance à médiation immunitaire peuvent avoir un effet sur les profils cinétiques et sur l'interprétation des données de toxicité. Dans le cas de certaines substances, il peut également y avoir des retards intrinsèques importants dans l'expression des effets pharmacodynamiques relatifs au profil pharmacocinétique (p. ex. les cytokines) ou il peut se produire une expression prolongée des effets pharmacodynamiques en rapport avec les concentrations plasmatiques. » [24]
  - « Le résultat prévu du métabolisme des produits biopharmaceutiques se présente sous forme de la dégradation en oligopeptides et en acides aminés. Par conséquent, les voies métaboliques sont généralement connues et les études de biotransformation classiques utilisées pour les produits pharmaceutiques ne sont pas nécessaires. » [24]

---

#### Études de diffusion tissulaire à doses répétées [25]

#### Circonstances dans lesquelles on devrait envisager une étude de diffusion tissulaire à doses répétées

1. « Lorsque l'étude de diffusion tissulaire à dose unique donne à penser que la demi-vie apparente de la substance d'épreuve (ou des métabolites) dans les organes ou les tissus excède de manière importante la demi-vie apparente de la phase d'élimination dans le plasma et qu'elle équivaut à plus du double de l'intervalle d'administration dans les études de toxicité, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être indiquée.

2. Lorsque les concentrations à l'état d'équilibre d'une substance/d'un métabolites dans la circulation, déterminées dans une étude de pharmacocinétique ou de toxicocinétique à doses répétées, sont nettement supérieures à celles prédites à partir des études cinétiques à dose unique, il faudrait envisager une étude de diffusion tissulaire à doses répétées.
3. Lorsque sont observées des modifications histopathologies critiques pour l'évaluation de l'innocuité de la substance d'épreuve, modifications qui ne seraient pas prédites à partir d'études de toxicité à court terme, d'études de diffusion tissulaire à dose unique et d'études pharmacologiques, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être utile à l'interprétation de ces observations. Cette étude devrait porter principalement sur les organes ou les tissus où se sont produites les lésions.
4. Lorsque la substance pharmaceutique est mise au point pour être libérée dans un site déterminé, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être indiquée. » [25]

#### Conduite de l'étude

- « Les objectifs de l'étude peuvent être réalisés à l'aide de substances radiomarquées ou par l'utilisation d'une autre méthode suffisamment sensible et spécifique. La ou les doses et l'espèce devraient être choisies en fonction du problème qui a mené à envisager la réalisation d'une telle étude. » [25]
- « Les données issues des études pharmacocinétiques et toxicocinétiques antérieures devraient être utilisées pour déterminer la durée d'administration des doses dans l'étude de diffusion tissulaire à doses répétées. L'administration des doses sur une période d'une semaine est habituellement considérée comme un minimum. Il faudrait choisir une période plus longue lorsque la concentration sanguine/plasmatique de la substance et/ou de ses métabolites n'atteint pas l'état d'équilibre. Une période d'administration supérieure à trois semaines est habituellement considérée comme non nécessaire. » [25]
- « Il faudrait envisager de mesurer la substance et/ou ses métabolites à l'état inchangé dans les organes et les tissus où se produit une accumulation importante ou si l'on estime que les données ainsi recueillies pourraient élucider les mécanismes de la toxicité organique. » [25]

---

#### Stéroïdes anticonceptionnels [26]

**Paramètres pharmacocinétiques :** « doivent être déterminés chez le rat et le singe ainsi que chez l'humain dans des conditions stationnaires, et doivent inclure les suivants :

- temps auquel est observée la concentration sanguine maximale après l'administration ( $t_{max}$ );
  - concentration maximale atteinte ( $C_{max}$ );
  - demi-vie ( $t_{1/2}$ );
  - surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps (SSC), incluant la surface sous la courbe dans des conditions stationnaires entre les intervalles d'administration (SSCx), et la surface sous la courbe après la fin du traitement (SSCi);
  - degré de liaison des stéroïdes aux protéines plasmatiques chez l'humain et chez les espèces animales expérimentales;
  - un essai de haute sensibilité spécifique au composé d'origine et utilisant la même méthodologie analytique pour toutes les espèces, incluant l'humain;
-

- 
- lorsqu'on utilise des combinaisons oestrogène/progestatif (E/P), il convient de mesurer les concentrations plasmatiques des deux stéroïdes. » [26]

**Choix de la dose :**

- « les études de toxicité effectuées avant la collecte des données pharmacocinétiques chez l'humain, les doses doivent être des multiples de la dose anticipée chez l'humain en mg/kg de poids corporel
- les rats doivent recevoir jusqu'à concurrence de 200 fois la dose chez l'humain et on doit administrer aux singes une dose élevée équivalant à 50 fois la dose chez l'humain
- Une fois obtenues les données pharmacocinétiques chez l'animal et chez l'humain, il faut utiliser lors des études de toxicité des nouveaux contraceptifs une dose élevée qui produit des concentrations plasmatiques du médicament chez l'animal au moins 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques du composé chez l'humain, déterminées par la SSC du composé d'origine. Dans le cas des contraceptifs combinés, les multiples de la dose doivent être choisis en fonction du composé progestatif » [26]

---

**Considérations générales relatives aux études cliniques [27]**

**Généralités**

- « Avant d'entreprendre n'importe quelle étude clinique, on doit disposer de résultats de recherches non cliniques ou d'études antérieures chez l'humain suffisants pour permettre de conclure que le médicament est raisonnablement sans danger pour les études proposées chez l'humain. L'objet et le calendrier des études toxicologiques et pharmacologiques chez l'animal destinées à étayer les études d'une durée donnée sont abordés dans la publication ICH M3. » [27]
- « Tout au long du développement d'un médicament, les nouvelles données cliniques et toxicologiques obtenues chez l'animal doivent être examinées et évaluées par des experts qualifiés qui apprécieront leurs conséquences possibles sur les sujets de l'étude. À la lumière de ces observations, il convient d'apporter les modificatifs voulus aux études à venir et, au besoin, à celles en cours, et ce au moment approprié, afin d'assurer la sécurité des participants de l'étude. » [27]
- « On peut classer les études cliniques en différentes catégories selon le moment où l'étude est effectuée durant le développement clinique ou selon ses objectifs. (Les exemples n'ont qu'une valeur indicative et ne sont pas exhaustifs). » [27]
- « Les fondements et les orientations de l'exploration et du développement cliniques sont tributaires des résultats des études pharmacocinétiques et pharmacologiques non cliniques, lesquels incluent des informations telles que les suivantes:
  - a) Fondement pharmacologique des principaux effets (mécanisme d'action);
  - b) Relation dose-effet ou concentration-effet et durée de l'effet;
  - c) Étude des voies d'administration clinique possibles;
  - d) Pharmacologie systémique, incluant les effets pharmacologiques sur les principaux appareils organiques et les réponses physiologiques;
  - e) Étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion. » [27]
- « Le développement clinique d'un médicament est souvent divisé en quatre phases temporelles (phase I-IV). Il importe de réaliser que la phase du développement ne constitue pas une base adéquate pour la classification des études cliniques, car un type d'étude peut être effectué lors de plusieurs phases. Il est préférable d'opter pour un système de classification fondé sur les objectifs de l'étude, » [27]
- « Les études initiales permettent d'évaluer de manière préliminaire l'innocuité et la tolérabilité à court terme et peuvent fournir les informations

---

pharmacodynamiques et pharmacocinétiques requises pour choisir un intervalle posologique et un calendrier d'administration appropriés pour les premières études thérapeutiques exploratoires. Les études confirmatoires ultérieures sont généralement plus longues et à plus grande échelle et portent sur une population de patients plus diversifiée. Les informations sur la relation dose-effet doivent être recueillies à tous les stades du développement, des études préliminaires de tolérance jusqu'aux essais pharmacodynamiques à court terme et aux études d'efficacité à grande échelle (se reporter au document ICH E6). À chaque stade du développement, de nouvelles données peuvent indiquer la nécessité d'entreprendre des études additionnelles qui font généralement partie d'une phase antérieure. Par exemple, les données sur les concentrations sanguines obtenues dans une étude tardive peuvent évoquer la nécessité d'étudier les interactions médicamenteuses; ou encore, certains effets indésirables peuvent évoquer la nécessité d'effectuer d'autres études sur la détermination de la dose ou d'autres études non cliniques. En outre, dans le cas des études thérapeutiques exploratoires ou pharmacocinétiques requises pour appuyer une nouvelle demande de commercialisation du même médicament pour une nouvelle indication, on considère que ces études relèvent de la Phase I et de la Phase II du développement. » [27]

#### Phase I

- « Les études effectuées dans cette phase de développement ont en général des objectifs non thérapeutiques et peuvent porter sur des sujets volontaires en bonne santé ou sur certains types de patients, par exemple les sujets souffrant d'hypertension légère. » [27]
- Estimation de l'innocuité et de la tolérabilité initiales : « déterminer d'une part la tolérabilité de la marge posologique que l'on prévoit utiliser dans les études cliniques ultérieures et, d'autre part, la nature des réactions indésirables auxquelles on peut s'attendre. » [27]
- Pharmacocinétique : « La caractérisation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament se poursuit tout au long du développement. La caractérisation préliminaire de ces paramètres est un but important de la phase I. Les paramètres pharmacocinétiques peuvent être évalués par l'intermédiaire d'études séparées, ou dans le cadre des études d'efficacité, d'innocuité et de tolérance. Les études pharmacocinétiques sont particulièrement importantes pour évaluer la clairance du médicament et pour prévoir l'accumulation possible du composé d'origine ou de ses métabolites ainsi que les interactions médicamenteuses possibles. Il est courant d'effectuer certaines études pharmacocinétiques dans les dernières phases, dans le but de répondre à des questions plus spécifiques. Pour bon nombre de médicaments administrés par voie orale, en particulier les produits à libération modifiée, l'étude de l'effet des aliments sur la biodisponibilité revêt une grande importance » [27]
- Pharmacodynamique : « les études pharmacodynamiques et les études mettant en relation les concentrations sanguines du produit et la réponse (études PC/PD) peuvent être effectuées chez des sujets volontaires en bonne santé ou chez des patients souffrant de la maladie visée. Chez les patients, si on dispose d'une mesure appropriée, les données pharmacodynamiques peuvent fournir des estimations préliminaires de l'activité et de l'efficacité potentielles et peuvent orienter le choix de la posologie et du régime posologique utilisés dans les études subséquentes. » [27]
- Efficacité : « Les études de ce type sont généralement effectuées dans les phases ultérieures, mais peuvent être appropriées lorsque l'activité du médicament est aisément mesurable après une exposition de courte durée au produit chez les patients à ce stade précoce. » [27]

#### Phase II

- « On considère d'ordinaire que la phase II commence avec les premières études ayant pour principal objectif l'exploration de l'efficacité thérapeutique chez les patients. » [27]
  - « Les études de phase II sont d'ordinaire effectuées dans un groupe de patients sélectionnés selon des critères relativement stricts, qui forment donc
-

---

une population relativement homogène, et qui font l'objet d'une surveillance étroite. » [27]

- « Un but important de cette phase est de déterminer les doses et le régime posologique qui seront utilisés dans les études de phase III. » [27]
- « Les études dose-effet confirmatoires peuvent être effectuées lors de la phase II ou de la phase III. Les doses employées dans la phase II sont généralement mais pas toujours inférieures aux doses maximales utilisées dans la phase I. » [27]
- « On considère généralement que la phase II commence avec les premières études ayant pour principal objectif de démontrer ou de confirmer le bénéfice thérapeutique. » [27]

#### **Phase III**

- « Les études de phase III visent à confirmer les preuves préliminaires recueillies lors de la phase II sur l'innocuité et l'efficacité d'un médicament pour l'indication prévue et dans la population visée. Ces études sont destinées à fournir une base appropriée pour l'obtention d'une autorisation de mise en marché. Les études de phase III peuvent également permettre de préciser la relation dose-effet, ou encore d'explorer l'utilisation du médicament dans des populations plus larges, à différents stades de la maladie, ou en combinaison avec un autre médicament. » [27]

#### **Phase IV**

- « La phase IV commence après l'approbation du médicament. Les études sur l'usage thérapeutique vont au-delà de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité du médicament ainsi que de la détermination de la dose qui ont été effectuées antérieurement. » [27]
- « Toutes les études de phase IV (hormis les études de surveillance systématique) sont effectuées après l'approbation du médicament et sont reliées à l'indication approuvée. Il s'agit d'études qui n'ont pas été jugées nécessaires pour les fins de l'approbation, mais qui sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation du médicament. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Ces études portent souvent sur la collecte de données additionnelles sur les interactions médicamenteuses, la relation dose-effet ou l'innocuité, ou encore visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, par exemple études de mortalité/morbidité, études épidémiologiques. » [27]

#### **Développement d'une application non reliée à l'usage approuvé à l'origine**

- « Après l'approbation initiale, le développement du médicament peut se poursuivre par des études portant sur des indications nouvelles ou modifiées, des nouveaux régimes posologiques, de nouvelles voies d'administration ou d'autres populations de patients. Si l'on étudie une nouvelle posologie, formulation ou combinaison, il peut être nécessaire de procéder à des études additionnelles des effets pharmacologiques chez l'humain et, partant, d'élaborer alors un nouveau plan de développement » [27]

#### **Éléments à considérer pour chaque étude clinique**

- Objectifs : « énoncés de manière claire et peuvent inclure la caractérisation exploratoire ou confirmatoire de l'innocuité et de l'efficacité, ou encore l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et des effets pharmacologiques, physiologiques et biochimiques. » [27]
- Plan expérimental : « Il faut choisir le plan expérimental approprié pour produire les informations voulues. Voici quelques exemples de plans expérimentaux: avec contrôle parallèle, études croisées, plan factoriel, à dose croissante et dose-effet à dose fixe (se reporter aux documents ICH E4, E6, E9 et E10). Il convient d'utiliser les comparateurs appropriés et d'inclure le nombre adéquat de sujets pour atteindre les objectifs de l'étude. Les paramètres primaires et secondaires et les plans élaborés pour leur analyse doivent être clairement définis (se reporter au document ICH E9). Il faut également décrire les méthodes de surveillance des événements indésirables par les changements dans les symptômes et les signes cliniques,

---

ainsi que les études en laboratoire (se reporter au document ICH E3). Le protocole doit préciser la méthodologie de suivi des patients qui cessent le traitement prématurément. » [27]

- Sélection des sujets : « Le stade de développement et l'indication devant être étudiée doivent être pris en considération dans le choix de la population de sujets (p. ex., sujets normaux en bonne santé, patients cancéreux ou autres populations particulières dans les premières phases du développement), tout comme les connaissances non cliniques et cliniques antérieures dont on dispose. » [27]
- Sélection du groupe témoin : « Les comparaisons peuvent être effectuées avec un placebo, un groupe non traité, des témoins actifs ou des doses différentes du médicament visé par l'étude. Le choix du comparateur dépend entre autres choses de l'objectif de l'étude » [27]
- Nombre de sujets : « La taille d'une étude dépend de la maladie à étudier, de l'objectif de l'étude et de ses paramètres. L'évaluation statistique de la taille des échantillons doit être fondée sur l'amplitude de l'effet du traitement attendu, la variabilité des données, la probabilité d'erreur spécifiée (faible) (se reporter au document ICH E9), ainsi que le désir d'obtenir des renseignements sur des sous-ensembles de la population ou des paramètres secondaires. » [27]

---

**Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments [28]**

- « Il importe de connaître les relations éventuelles entre la dose, la concentration sanguine d'un médicament et l'effet clinique (efficacité et effets indésirables) pour administrer les médicaments aux patients de façon sûre et efficace. » [28]
- « Lors de la détermination de la dose de départ d'un médicament, il importe avant tout de connaître la forme et la position de la courbe dose-effet moyenne de la population (groupe), tant pour les effets bénéfiques que pour les effets indésirables. Le choix de la dose devrait essentiellement reposer sur ces données, ainsi que sur une évaluation de l'importance relative des effets bénéfiques et indésirables. » [28]
- « La connaissance de la forme de la courbe dose-effet d'un sujet est des plus précieuse lorsqu'on veut adapter la posologie à un patient donné, après avoir observé sa réaction à la dose initiale; cette courbe diffère généralement de la courbe dose-effet moyenne de la population (groupe). Les plans expérimentaux qui permettent d'estimer les courbes dose-effet des sujets pourraient donc faciliter l'ajustement de la posologie, bien qu'on soit très peu familier avec ce type de plan expérimental et son analyse. » [28]
- « La détermination de la dose unitaire est souvent indissociable de la fréquence à laquelle cette dose est administrée. En général, lorsque l'intervalle entre les administrations est long comparativement à la demi-vie du médicament, ce sont les données pharmacodynamiques qui doivent guider la détermination de l'intervalle entre les administrations. » [28]
- « Les études portant sur la relation dose-effet devraient tenir compte de la variable temps de diverses autres façons. La période pendant laquelle on administre une dose donnée devrait être suffisamment longue pour permettre d'obtenir le plein effet, que le délai soit attribuable à des facteurs pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. La relation dose-effet peut également varier selon que le médicament est administré le matin ou le soir. Dans la même veine, il arrive que la relation dose-effet ne soit pas la même lors des doses de départ que pendant la période d'entretien ultérieure. » [28]
- « On peut utiliser les données pharmacocinétiques pour déterminer les doses permettant d'obtenir un éventail satisfaisant de valeurs concentration atteinte-effet et diminuer ou éliminer le chevauchement entre les concentrations atteintes dans les études dose-effet. Pour les médicaments ayant une grande variabilité pharmacocinétique, on pourrait choisir un plus vaste éventail de doses. On pourrait également adapter la posologie à chaque groupe, en procédant à des ajustements pour tenir compte des covariables pharmacocinétiques (par exemple, correction en fonction du poids, de la

- 
- masse maigre de l'organisme ou de la fonction rénale) ou encore réaliser un essai comparatif portant sur la concentration. » [28]
- « D'autres facteurs pourraient en outre influencer sur le choix de la dose de départ, notamment la variabilité potentielle, d'un sujet à l'autre, des effets pharmacodynamiques à une concentration sanguine donnée ou les différences pharmacocinétiques prévues entre les sujets, comme celles imputables à une cinétique non linéaire, au polymorphisme métabolique ou à un potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments. » [28]
  - « Lorsqu'il est possible d'administrer un médicament de façon sûre et efficace qu'en surveillant sa concentration sanguine, l'importance des données relatives à la relation concentration-effet est évidente. En d'autres circonstances, il n'est souvent pas indispensable d'établir la relation concentration-effet, mais ces données peuvent être utiles si l'on veut:
    - 1) évaluer l'ampleur des répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques, comme celles qui sont attribuables aux interactions entre le médicament et une maladie (p. ex., l'insuffisance rénale), et aux interactions médicamenteuses; ou
    - 2) évaluer les effets du comportement pharmacocinétique différent des nouvelles formes pharmaceutiques (p. ex., les formulations à libération lente) ou des nouveaux schémas posologiques, sans qu'il soit nécessaire de recueillir d'autres données cliniques, lorsqu'une telle évaluation est autorisée par les règlements régionaux. » [28]
  - « Les études prospectives randomisées de la relation concentration-effet sont particulièrement importantes lorsqu'on veut définir des «fenêtres» thérapeutiques de surveillance de la concentration, mais elles sont également utiles lorsqu'il existe de grandes différences entre les patients sur le plan pharmacocinétique. » [28]
  - « Un certain nombre de plans expérimentaux permettent de recueillir des données sur la relation dose-effet moyenne de la population. L'un d'entre eux est largement utilisé, instructif et acceptable. Il s'agit de l'étude dose-effet randomisée en groupes parallèles, qui utilise trois doses ou plus, dont l'une peut être nulle (placebo). Si les doses sont choisies avec discernement, ce type d'essai permet de définir la relation entre la dose ou la concentration de médicament et les effets bénéfiques ou indésirables. » [28]
  - « On devrait examiner les données sur la relation dose-effet afin de repérer les différences éventuelles entre les sous-ensembles, en fonction des caractéristiques démographiques, comme l'âge, le sexe ou la race. Pour ce faire, il importe de savoir s'il existe des différences pharmacocinétiques entre les groupes, qui seraient attribuables, p. ex., à des différences métaboliques, des différences d'habitus ou de composition, etc. » [28]

---

**Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe [29]**

**Généralités**

« il faut inclure dans les essais cliniques des sujets représentatifs de la population ou des populations chez lesquelles l'utilisation du produit thérapeutique est prévue. Plus précisément :

- Il est recommandé qu'un nombre représentatif de femmes participent aux essais cliniques de produits thérapeutiques destinés à être utilisés spécifiquement par les femmes ou chez les populations hétérogènes qui comprennent des femmes.
  - Il est recommandé que les femmes, y compris celles qui sont aptes à procréer et celles qui sont ménopausées, soient invitées à participer aux tout premiers stades des essais cliniques, pour que les différences éventuelles liées au sexe soient recensées et prises en compte dans la planification des essais clés de phase III.
  - Bien qu'il soit raisonnable d'exclure certains sujets potentiels aux premiers stades en raison de caractéristiques qui pourraient compliquer
-

---

l'évaluation du traitement (p. ex. des femmes ou des hommes qui suivent des traitements concomitants), on encourage l'inclusion de tels sujets le plus tôt possible dans les phases de mise au point en clinique de façon à pouvoir déceler et évaluer les interactions des produits thérapeutiques (p. ex. médicament-médicament; produit de santé naturel-médicament; et produit-maladie). » [29]

- « On sait qu'il y a des différences liées au sexe dans la façon dont les femmes et les hommes absorbent, métabolisent et excrètent certains produits thérapeutiques (p. ex. les antidépresseurs et les antipsychotiques, les antibiotiques et les anti-arythmiques). Ces différences pharmacocinétiques découleraient de variations entre les sexes dans des facteurs tels que le poids corporel, le volume plasmatique, le temps de vidage gastrique, les niveaux de protéine plasmatique, les enzymes responsables du métabolisme, la fonction de transport du médicament et l'activité de clairance. Des différences sexuelles ont été observées dans la pharmacodynamique des médicaments qui agissent sur les systèmes nerveux central, immunitaire et cardiovasculaire ainsi que le métabolisme énergétique. De plus, les données semblent indiquer que le fait d'être du sexe féminin est un facteur de risque de réaction indésirable aux médicaments et qu'il peut y avoir des différences entre les hommes et les femmes dans la prévalence et la nature (gravité) des événements indésirables, selon le type de produit et l'affection traitée. » [29]
- « Dans certains cas, il peut convenir de mener des études de confirmation chez un seul sexe, par exemple lorsqu'un produit est destiné à être utilisé uniquement chez les femmes ou chez les hommes ou pour évaluer les répercussions des phases du cycle menstruel sur la réponse à un produit thérapeutique chez les femmes. » [29]

#### Études non cliniques

- « Les études non cliniques visant à déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la pharmacologie et la toxicologie menées chez les animaux mâles et femelles peuvent dénoter la présence de différences potentielles liées au sexe dans l'innocuité ou l'efficacité d'une concentration ou dans la réponse à cette concentration. Les résultats de telles études peuvent relever des signes de différences potentielles liées au sexe chez les humains qui devraient faire l'objet d'études plus approfondies chez les humains. Les études non cliniques peuvent relever des signes précoces de pouvoir tératogène de produits en cours de développement. De tels renseignements représentent un facteur important à prendre en compte dans le cadre des processus de consentement éclairé pour les études chez les humains, surtout lorsque les femmes enceintes ou aptes à procréer peuvent être exposées au produit » [29]
- « Le choix du moment pour réaliser des études non cliniques relativement à l'inclusion des femmes enceintes ou aptes à procréer dans les essais cliniques est une considération importante en raison de la possibilité d'effets tératogènes des produits thérapeutiques. Santé Canada appuie les exigences harmonisées pour les études non cliniques et le choix du moment pour procéder à ces études décrites dans la ligne directrice M3(R2) de l'ICH intitulée Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, juin 2009. » [29]
- « L'évaluation du développement de l'embryon et du fœtus peut être reportée jusqu'avant la phase III pour les femmes aptes à procréer, tout en prenant les précautions nécessaires pour prévenir les grossesses durant les essais cliniques. » [29]

#### Essais cliniques

- « Lorsque des produits thérapeutiques sont destinés à être utilisés par les femmes et les hommes, on devrait cerner et évaluer la possibilité de différences liées au sexe dans la réponse à ces produits, puisque de telles différences peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité du produit ». [29]
-

- 
- « Nous encourageons les promoteurs à tenir compte des éléments suivants dans la conduite et la conception d'essais cliniques :
    - Les femmes et les hommes devraient être inclus dans toutes les phases des essais cliniques, y compris les premières. Le fait d'inclure les femmes et les hommes dans les essais de phases précoces permettrait de cerner les différences potentielles liées au sexe dans le métabolisme des médicaments, ce qui peut avoir des conséquences pour les différences quant à la réponse aux médicaments.[...]
    - Le fait d'inclure les femmes aptes à procréer dans ces essais de phases précoces implique que l'on doit considérer le rapport risques-avantages pour une volontaire en santé exposée à un produit thérapeutique potentiellement toxique pour l'embryon par rapport à une femme atteinte d'une affection grave ou constituant un danger de mort. Le formulaire de consentement éclairé devrait comprendre suffisamment de renseignements concernant les risques potentiels pour informer les femmes de façon à ce qu'elles puissent prendre des décisions éclairées au sujet des risques possibles et des avantages du traitement et des essais. [...]
    - Le choix du moment de l'inclusion des femmes dans des essais cliniques (y compris le choix du moment de l'inclusion des femmes aptes à procréer) et l'utilisation de mesures permettant de prévenir les grossesses doivent être pris en compte lors de la conception des essais cliniques. Les promoteurs devraient se référer à la ligne directrice M3(R2) de l'ICH : Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, juin 2009 pour obtenir des directives additionnelles sur le choix du moment où il convient de faire participer certaines personnes aux essais.
    - Les différences physiologiques entre les hommes et les femmes peuvent avoir des répercussions pour les études destinées à établir la posologie, généralement réalisées à la phase I et au début de la phase II, et pour l'analyse des effets indésirables. À cet égard, les études visant à établir la posologie, de même que les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, devraient inclure les hommes et les femmes afin de cerner les différences éventuelles liées au sexe dans la dose-réponse [...] ou sur le plan de l'innocuité. [...]
    - Lorsqu'on découvre des différences liées au sexe dans la réponse aux produits thérapeutiques, il est important de confirmer les raisons de ces différences (p. ex. si elles ont rapport à la taille ou au poids d'un organe, à des différences physiologiques, y compris, mais sans s'y limiter, un état pré- ou post-ménopausique, à une voie potentielle d'administration, à la dose, au schéma posologique, à la forme pharmaceutique ou à la formulation du produit), afin de déterminer la manière d'atténuer l'incidence des différences liées au sexe en milieu clinique, le cas échéant. » [29]
  - « En vertu des exigences réglementaires relatives à l'éthique des essais cliniques, un consentement pleinement éclairé est exigé. Les promoteurs ont l'obligation de fournir tous les renseignements aux sujets féminins et masculins participant à un essai clinique concernant a) les risques potentiels de toxicité pour la reproduction et le fœtus, y compris la tératogénicité; b) la prévention de grossesses de sorte que les sujets éventuels sachent quand et comment prendre les mesures nécessaires pour prévenir les grossesses dans le contexte d'un essai. » [29]
  - « Les femmes enceintes et celles qui donnent le sein sont généralement exclues des essais cliniques en raison du préjudice réel ou perçu pour la femme, le fœtus en développement ou le nourrisson. Par conséquent, il y a peu de renseignements concernant les effets de produits thérapeutiques utilisés par ces populations pour éclairer les décisions en matière de soins de santé. [...] L'inclusion des femmes enceintes et de celles qui allaitent dans les essais pré-commercialisation est favorisée lorsque les produits sont considérés comme étant sécuritaires pour la femme, le fœtus en développement ou le nourrisson selon la ligne directrice ci-dessous. La surveillance ou les essais cliniques post-commercialisation peuvent être
-

---

d'autres solutions permettant de recueillir des données additionnelles. » [29]

- « Un facteur clé à considérer dans l'étude de produits thérapeutiques utilisés par les femmes enceintes sera le suivi de la grossesse, du fœtus et de l'enfant. On recommande un suivi à plus long terme d'un enfant, lorsque possible. » [29]

#### **Inclusion des femmes enceintes**

« Les promoteurs peuvent envisager d'inclure les femmes enceintes dans les essais cliniques dans les circonstances suivantes :

- Le produit thérapeutique est destiné à être utilisé par les femmes enceintes ou qui allaitent (p. ex. pour des troubles obstétriques ou associés à la grossesse).
- Les études portent sur des agents qui devraient répondre à un besoin lié à la santé de la femme enceinte ou du fœtus qui n'a pas été comblé ou qui pose toujours problème (p. ex. les femmes enceintes atteintes de VIH; d'autres affections constituant un danger de mort).
- Les études portent sur des agents destinés à améliorer les résultats pour la mère et le fœtus comparativement à la thérapie actuelle.
- Des études ont été réalisées chez les animaux, y compris des animaux en gestation, et il existe des données concernant les femmes non enceintes sur lesquelles il est possible de fonder une évaluation du risque pour la femme ou le fœtus.
- Il s'agit d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication pour un médicament qui est utilisé par les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer ou l'on prévoit qu'il le sera.
- Des travaux de recherche impliquant des femmes enceintes permettent de déterminer les avantages possibles pour la santé de la femme enceinte ou du fœtus. Tout avantage éventuel pour le fœtus devrait être évalué par rapport aux risques pour la mère.
- Le risque pour le fœtus n'est pas supérieur à celui associé aux procédures établies que l'on utilise couramment dans le cas d'une grossesse non compliquée ou d'une grossesse dont les complications sont comparables à celles à l'étude, et le but de la recherche est de développer des connaissances biomédicales que l'on ne peut pas obtenir par d'autres moyens. » [29]

« Il est possible d'effectuer des études pharmacocinétiques chez les femmes enceintes lorsque, en plus des considérations mentionnées ci-dessus, les conséquences d'une dose insuffisante ou d'une surdose pendant la grossesse sont majeures (p. ex. les médicaments à marge thérapeutique étroite, la chimiothérapie contre le cancer) ou la grossesse est susceptible de modifier de façon importante la pharmacocinétique d'un produit thérapeutique (p. ex. les médicaments excrétés par le rein). Toutefois, il n'est pas recommandé de mener des études pharmacocinétiques chez les femmes enceintes si le produit thérapeutique n'est pas utilisé chez les femmes enceintes en pratique clinique ou s'il présente des risques connus ou soupçonnés pour le fœtus. » [29]

#### **Inclusion des femmes enceintes qui allaitent**

- « Les études chez les femmes qui allaitent comprennent, mais sans s'y limiter, les études qui visent à mesurer les effets d'un produit thérapeutique sur la production et la composition du lait, celles qui visent à déterminer si le produit thérapeutique est présent dans le lait maternel, ou celles qui visent à déterminer si un ajustement de la dose est nécessaire pendant l'allaitement et à cerner les conséquences pour le bébé » [29]

---

**Facteurs ethniques  
influant sur  
l'acceptabilité des**

#### **Généralités**

- « le promoteur et les autorités de réglementation de la nouvelle région évalueront une application pour l'enregistrement pour déterminer:  
1. si la demande est complète au regard des exigences de la réglementation en vigueur dans la nouvelle région, et

---

**données cliniques  
d'origine étrangère [30]**

2. s'il est possible d'appliquer par extrapolation certaines parties de la demande (il peut aussi s'agir de la totalité ou d'une bonne partie du dossier) à la nouvelle région en s'appuyant sur les études d'origine étrangère » [30]
- « Pour qu'une extrapolation soit envisageable, le dossier clinique complet, y compris les données d'origine étrangère, présenté aux autorités de la nouvelle région doit comporter les éléments suivants:
    - Caractérisation adéquate des propriétés pharmacocinétiques\*, des propriétés pharmacodynamiques, de la relation dose-réponse ainsi que de l'efficacité et de l'innocuité du médicament dans la population de la (des) région(s) étrangère(s).
    - Essais cliniques avec caractérisation de la relation dose-réponse, de l'efficacité et de l'innocuité. Ces essais doivent:
      - être conçus et réalisés suivant les normes de la réglementation en vigueur dans la nouvelle région (p. ex. en ce qui a trait au choix des témoins) et être effectués suivant les bonnes pratiques cliniques (BPC)
      - être adéquats et réalisés avec témoins (voir essai adéquat avec témoins)
      - porter sur des critères appropriés pour l'évaluation du traitement
      - permettre d'évaluer des troubles cliniques médicalement définis et diagnostiqués de façon acceptable dans la nouvelle région.
  - Caractérisation, dans une population compatible avec celle de la nouvelle région, des propriétés pharmacocinétiques et, autant que possible, des propriétés pharmacodynamiques et étude des relations dose-réponse en fonction de critères pharmacodynamiques. Cette caractérisation peut être réalisée dans la région étrangère par l'étude d'une population représentative de la nouvelle région ou dans la nouvelle région. » [30]

**Études additionnelles**

- « Lorsque les données cliniques d'origine étrangère ne satisfont pas aux exigences de la réglementation de la nouvelle région, les autorités de réglementation peuvent demander des essais cliniques additionnels comme, par exemple:
    - des essais cliniques portant sur différents sous-groupes de la population tels que des personnes atteintes d'insuffisance rénale, de troubles hépatiques, etc.
    - des essais cliniques faisant intervenir différents éléments de comparaison et réalisés suivant la posologie et le régime posologique approuvés dans la nouvelle région
    - des études sur les interactions du produit avec d'autres médicaments. » [30]
  - « Il est généralement nécessaire de réaliser dans la nouvelle région un essai clinique avec témoins, consistant souvent en une étude randomisée à doses fixes de la relation dose-réponse, dans les circonstances suivantes:
    1. le choix de la dose est douteux,
    2. peu d'expérience, sinon aucune, en ce qui touche l'acceptation des essais cliniques avec témoins réalisés dans la région étrangère,
    3. pratique médicale différente (en ce qui touche, p. ex., la médication concomitante ou encore le plan ou la conduite des essais cliniques), ou
    4. le produit appartient à une classe de médicaments peu connue dans la nouvelle région. »
  - « L'évaluation pharmacocinétique peut être une étude classique des propriétés pharmacocinétiques ou consister à appliquer les méthodes de la pharmacocinétique des populations dans des essais cliniques portant sur une population représentative de la nouvelle région ou sur la population même de la nouvelle région. » [30]
-

- 
- « Pour être satisfaisante, la comparaison des propriétés pharmacocinétiques du médicament chez les populations de deux régions doit permettre de déterminer de façon rationnelle quelles autres études pharmacodynamiques et cliniques (études de transition) il faut faire dans la nouvelle région. » [30]

« Les médicaments qui possèdent les propriétés énumérées ci-dessous sont moins susceptibles d'être sensibles aux facteurs ethniques:

- Une courbe pharmacocinétique linéaire
- Une courbe pharmacodynamique (effet-concentration) plate tant pour l'efficacité que pour l'innocuité dans les plages de valeurs posologiques et de régimes posologiques recommandées (ce qui peut signifier que le médicament est bien toléré)
- Une plage de doses thérapeutiques\* étendue (ce qui peut aussi signifier que le médicament est bien toléré)
- Un métabolisme minime ou comportant plusieurs voies métaboliques
- Une biodisponibilité élevée, ce qui rend les effets d'absorption alimentaire moins probables
- Un faible potentiel de liaison avec les protéines
- Un faible potentiel d'interaction avec les autres médicaments, avec les aliments et avec les maladies
- Un mode d'action non général
- Un faible potentiel d'utilisation non appropriée

Les médicaments qui possèdent les propriétés énumérées ci-dessous sont plus susceptibles d'être sensibles aux facteurs ethniques:

- Une courbe pharmacocinétique non linéaire
- Une courbe pharmacodynamique à forte pente pour l'efficacité et l'innocuité (une légère modification de la dose détermine un grand changement dans les effets) dans les plages de valeurs posologiques et de régimes posologiques recommandées
- Une plage de doses thérapeutiques peu étendue Une transformation métabolique importante, surtout s'il n'y a qu'une voie métabolique, ce qui a pour effet d'accroître le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments
- Un métabolisme faisant intervenir des enzymes génétiquement polymorphes
- L'utilisation du médicament comme bio-précurseur, ce qui peut mettre en jeu une conversion enzymatique ethniquement variable
- Une forte variation de la biodisponibilité d'un patient à l'autre
- Une faible biodisponibilité, ce qui rend les effets d'absorption alimentaire plus probables
- Une forte probabilité d'utilisation en co-médications multiples
- Une forte possibilité d'utilisation non appropriée, par exemple dans le cas des analgésiques et des tranquillisants. » [30]

---

Études à l'appui des  
groupes spéciaux:  
Gériatrie [31]

Généralités

- « on considère que la population âgée comprend les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans la mesure du possible, il importe cependant de recruter des sujets qui appartiennent à la catégorie des plus âgés, c'est-à-dire les 75 ans et plus » [31]
  - « La sous-population âgée devrait être suffisamment représentée pour permettre de comparer la réaction des sujets âgés aux médicaments à celle des sujets plus jeunes. En ce qui concerne les médicaments qui servent à traiter des maladies qui ne frappent pas exclusivement les personnes âgées, il faut en général un minimum de 100 sujets pour être en mesure de déceler des différences importantes du point de vue clinique. » [31]
-

---

### Études pharmacocinétiques

- « La plupart des principales différences que l'on constate entre les jeunes sujets et les sujets âgés relèvent de la pharmacocinétique; elles sont souvent associées à un trouble de la fonction excrétrice (rénale ou hépatique) ou à des interactions médicamenteuses. » [31]
- « La première étude pharmacocinétique peut prendre la forme d'un essai pilote restreint effectué à l'état stationnaire, dont le but est de déterminer les différences importantes entre les réactions des sujets ou malades âgés et celles des plus jeunes. On peut aussi effectuer une étude à dose unique plus forte du médicament, administrée à un nombre suffisamment important de sujets ou de malades pour permettre de faire des comparaisons statistiques entre les profils pharmacocinétiques des sujets ou malades âgés et des plus jeunes. Dans les deux cas, lorsque d'importantes différences liées à l'âge sont mises en évidence, il est parfois nécessaire d'effectuer une étude pharmacocinétique multi-doses sur un échantillon suffisamment important de sujets pour permettre d'effectuer des comparaisons statistiques (entre les personnes âgées et les jeunes) de l'état stationnaire de la concentration du médicament dans l'organisme. » [31]
- « Dans le cadre de ces tests d'évaluation, on effectue, à l'état stationnaire, un petit nombre (un ou deux) de dosages sanguins au point minimum (c.-à-d. juste avant l'administration de la dose suivante) ou à d'autres moments définis, chez un nombre suffisant de malades âgés et de malades jeunes participant à la phase 2/3 des essais cliniques, afin de détecter, le cas échéant, les différences de comportement pharmacocinétique liées à l'âge. » [31]
- « Les médicaments qui sont largement métabolisés ou excrétés au niveau du foie, ou qui ont des métabolites actifs, peuvent aussi présenter certains problèmes spéciaux chez les personnes âgées. Il faudrait réaliser des études pharmacocinétiques chez des volontaires, jeunes ou vieux, qui souffrent d'un trouble hépatique. » [31]
- « Les troubles rénaux, bien qu'ils soient associés à l'âge, se manifestent aussi chez des malades plus jeunes. C'est donc un principe général, et non un principe particulier de cette ligne directrice, que les médicaments qui sont excrétés en grande quantité (médicament mère ou métabolites actifs) par la voie rénale devraient être étudiés afin de définir les effets d'un changement de la fonction rénale sur leur cinétique. Ce genre de renseignements est nécessaire pour les médicaments qui font l'objet de la présente ligne directrice, mais cette information peut aussi provenir de sujets plus jeunes qui souffrent d'un trouble de la fonction rénale. » [31]

### Études des interactions médicamenteuses

- « L'étude des interactions médicamenteuses de la digoxine et des anticoagulants oraux, car plusieurs médicaments modifient la concentration sérique de ces médicaments, souvent prescrits pour les personnes âgées et dont la marge thérapeutique est mince. » [31]
  - « Dans le cas de médicaments qui sont largement métabolisés au niveau du foie, on recommande des analyses pour déterminer les effets des inducteurs de l'enzyme hépatique (p. ex., le phénobarbital) et des inhibiteurs de cette même enzyme (p. ex., la cimétidine). » [31]
  - « En ce qui concerne les médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P-450, il est essentiel d'étudier les effets des inhibiteurs connus, comme la quinidine (pour le cytochrome P-450 2D6), le cétoconazole et les macrolides (pour les médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P-450 3A4). La liste des médicaments qui peuvent nuire au métabolisme d'autres médicaments s'allonge rapidement et les promoteurs ne doivent pas l'oublier. » [31]
  - « Des analyses sur l'interaction avec d'autres médicaments qui seront vraisemblablement utilisés avec le médicament à l'étude (à moins que le
-

---

risque d'interactions importantes ait été éliminé lors de l'évaluation pharmacocinétique). » [31]

---

**Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique [32]**

**Les principes exposés dans les lignes directrices E4, E5, E6 et E10 de l'ICH s'appliquent aux études pédiatriques.**

- « L'extrapolation à partir de données relatives à l'efficacité chez les adultes peut être acceptable lorsqu'un produit médicamenteux est destiné à une population pédiatrique pour les mêmes indications que celles étudiées et approuvées chez les adultes, que le processus morbide est semblable chez les adultes et chez les enfants et que l'issue du traitement est probablement comparable. Dans de tels cas, les études pharmacocinétiques dans tous les éventails d'âge des patients pédiatriques susceptibles de recevoir le produit médicamenteux, ainsi que les études d'innocuité peuvent apporter des renseignements adéquats en vue de l'utilisation en permettant de choisir des doses pédiatriques qui produiront des concentrations sanguines semblables à celles observées chez les adultes. Si cette approche est retenue, il faut obtenir les données pharmacocinétiques des adultes pour planifier les études pédiatriques. » [32]
- « L'extrapolation de l'efficacité du produit chez des enfants plus jeunes à partir de données obtenues chez des patients pédiatriques plus âgés peut être possible lorsqu'un produit médicamenteux est destiné aux patients pédiatriques plus jeunes pour les mêmes indications que celles étudiées chez les plus âgés, que le processus morbide est semblable et que l'issue du traitement est probablement comparable. Dans de tels cas, les études pharmacocinétiques dans les groupes d'âge pertinents susceptibles de recevoir le produit médicamenteux, ainsi que les études sur l'innocuité, peuvent suffire à fournir des informations adéquates en vue de l'utilisation en pédiatrie. » [32]

**Situations où une approche pharmacocinétique ne s'applique pas :**

- « Dans le cas des produits médicamenteux pour lesquels on sait ou on prévoit que les concentrations sanguines ne correspondent pas à l'efficacité ou pour lesquels on redoute que la relation concentration-réponse puisse différer selon qu'il s'agit de la population adulte ou pédiatrique. On s'attend généralement à ce que des études sur l'effet clinique ou pharmacologique du produit médicamenteux soient effectuées. » [32]
- « L'évolution de la maladie ou l'issue du traitement sont semblables chez les enfants et les adultes, mais que les concentrations sanguines appropriées ne sont pas claires, il peut alors être possible d'avoir recours aux mesures d'un effet pharmacodynamique lié à l'efficacité clinique pour confirmer les attentes relatives à l'efficacité et pour définir la dose et la concentration nécessaires à l'obtention de cet effet pharmacodynamique. De telles études pourraient augmenter la certitude qu'une exposition donnée à un produit médicamenteux chez des patients pédiatriques apporterait les résultats thérapeutiques désirés. Par conséquent, une approche PC/PD conjuguée à des études sur l'innocuité et à d'autres études pertinentes pourrait rendre inutiles les études cliniques sur l'efficacité. » [32]
- « Dans les autres situations où une approche pharmacocinétique ne s'applique pas, comme dans le cas des produits à action topique, l'extrapolation de l'efficacité d'une population de patients à une autre peut être fondée sur des études qui comportent des paramètres pharmacodynamiques et/ou d'autres évaluations appropriées. » [32]

**Pharmacocinétique**

- « Les comparaisons de la biodisponibilité relative des formulations pédiatriques par rapport à la formulation orale destinée aux adultes doivent habituellement être effectuées chez les adultes. Les études pharmacocinétiques définitives pour le choix des doses dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques à qui le produit médicamenteux est susceptible d'être administré doivent se dérouler dans la population pédiatrique. » [32]
  - « Les études pharmacocinétiques dans la population pédiatrique sont généralement menées auprès de patients atteints de la maladie, [...] mais les
-

---

données reflètent mieux l'utilisation clinique. » [32]

- « Dans le cas des produits médicaux qui présentent **une pharmacocinétique linéaire** chez les adultes, les études pharmacocinétiques à dose unique dans la population pédiatrique peuvent fournir des informations suffisantes pour la détermination de la posologie. Ces informations peuvent être corroborées, si nécessaire, au moyen d'un échantillonnage peu abondant dans des études cliniques à doses multiples. » [32]
- « Toute absorption, distribution et élimination **non linéaires** chez les adultes et toute différence dans la durée de l'effet entre une dose simple et des doses répétées chez les adultes indique la nécessité d'études à l'état stationnaire dans la population pédiatrique. Toutes ces approches sont facilitées par la connaissance de paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte. » [32]

#### Prélèvement

- « Dans les études pédiatriques, il faut réduire au minimum le volume sanguin prélevé. Les volumes sanguins doivent être justifiés dans les protocoles. [...] On peut utiliser plusieurs approches pour réduire au minimum la quantité de sang prélevé ou le nombre de ponctions veineuses.
- Des approches d'échantillonnage peu abondant où chaque patient contribue pour aussi peu que 2 à 4 observations, à des moments déterminés au préalable, pour une « surface sous la courbe de la population » globale.
- L'analyse pharmacocinétique de populations utilisant les moments de prises d'échantillon les plus utiles dérivés de la modélisation des données chez l'adulte » [32]

#### Classification des patients pédiatriques par groupes d'âge

- « Les décisions sur la façon de stratifier les études et les données par âge exigent de prendre en considération la biologie et la pharmacologie du développement. Il convient donc d'adopter une approche souple de façon que les études reflètent l'état des connaissances dans le domaine de la pharmacologie pédiatrique. » [32]
- « Choisir un « point de cassure » du paramètre cinétique pour établir les groupes si nécessaire » [32]

---

#### Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives [33]

##### Choix des sujets

- Volontaires normaux en bonne santé
- Âgés entre 18 et 55 ans
- IMC entre 18,5 et 30 Kg/m<sup>2</sup>
- Les femmes volontaires ne sont ni enceintes, ni allaitantes, ni susceptibles de tomber enceintes au cours de l'étude. L'absence de grossesse devrait être confirmée par un test de grossesse urinaire ou sérique à chaque période avant l'administration du médicament.

##### Plan de l'étude

- Plan chassé-croisé à 2 périodes ou répété (Standard)
- Plan parallèle (demi-vie d'élimination trop longue)
- Plan séquentiel ou adaptatif (incertitude majeur dans la variance inter-sujet)

##### Nombre de sujets

- « déterminé par la norme, la différence moyenne prévue entre la forme à l'essai et la forme de référence et la variance intra-sujet prévue de tous les paramètres énumérés dans la norme, ainsi que la puissance. Tous les calculs doivent viser le maintien d'une erreur de type I globale de 5 %. » [33]
-

- 
- « Le nombre minimum de sujets est de 12, mais un plus grand nombre de sujets est généralement requis. » [33]
  - « Un nombre fixe de sujets, en plus du nombre estimé lors du calcul de la taille de l'échantillon, devrait être recruté dans l'étude. Cette stratégie permet de contrer les éventuels abandons. » [33]
  - « Les courbes de concentration en fonction du temps des sujets dont les concentrations pré-dose dépassent de 5 % la C<sub>max</sub> correspondante devraient être exclues de l'analyse statistique, pourvu que la période de sevrage thérapeutique du médicament entre les doses soit adéquate ». [33]

#### **Intervalle de dose**

- « L'intervalle minimal entre les traitements devrait être le même pour tous les sujets et, en tenant compte de la variabilité interindividuelle de la vitesse d'élimination, il ne devrait généralement pas être inférieur à dix fois la demi-vie terminale moyenne du médicament. En règle générale, l'intervalle entre les journées d'étude ne devrait pas dépasser trois ou quatre semaines. » [33]

#### **Temps d'échantillonnage**

- « La durée des prélèvements dans une étude devrait être suffisante pour correspondre à au moins 80 % de la SSC connue extrapolée jusqu'à l'infini (SSC<sub>i</sub>). Cette durée représente en général au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament. » [33]
- « Il faudrait prélever au moins 12 échantillons par sujet par dose afin de pouvoir calculer les paramètres pharmacocinétiques pertinents » [33]
- « les prélèvements devraient être espacés de façon que les renseignements suivants puissent être estimés avec exactitude :
  - la C<sub>max</sub>;
  - la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable (SSC<sub>T</sub>) équivalant à au moins 80 % de la SSC<sub>i</sub>;
  - la constante de vitesse terminale d'élimination du médicament ( $\lambda$ ). » [33]
- « Pour réduire [les] inexactitudes, il est préférable de déterminer au moins trois points pendant la phase terminale log-linéaire de la courbe. »

#### **Paramètre pharmacocinétique (4):**

- a) SSC<sub>T</sub>
- b) SSC<sub>i</sub>
- c) SSC<sub>T</sub>/SSC<sub>i</sub>
- d) C<sub>max</sub>
- e) t<sub>max</sub>
- f) ( $\lambda$ ).
- g) t<sub>1/2</sub>

#### Lorsque la manifestation de l'effet est importante :

- h) Surface sous la courbe à la t<sub>max</sub> du produit de référence calculée pour chaque sujet de l'étude (SSC<sub>Réftmax</sub>).
- Lorsque l'étude porte sur des doses multiples
- i) Concentration minimale observée (C<sub>min</sub>);
  - j) Concentration pré-dose déterminée immédiatement avant une dose à l'état d'équilibre (C<sub>pd</sub>);
-

---

k) Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps mesurée pendant l'intervalle posologique ( $SSC_{1au}$ )

Lorsque la biodisponibilité comparative s'appuie sur des données urinaires

l) Quantité cumulative de médicament excrétée au moment du dernier échantillonnage ( $Ae_{0-T}$ );

m) Taux maximal d'excrétion urinaire ( $R_{max}$ ).

---

**Études de biodisponibilité comparatives – Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques [34]**

**Critères de bioéquivalence :**

1. « L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable ( $SSC_T$ ) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement. » [34]
2. « La concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait être comprise entre 80,0 % et 125,0 % inclusivement. [...] Ces études devraient généralement être menées chez des sujets à jeun. » [34]

La liste ci-dessous représente les exceptions qui possèdent des normes et des critères d'évaluations différentes:

- Formes à libération modifiée
  - Médicament ayant des effets toxiques graves à intervalle posologique normale
  - Médicament avec une pharmacocinétique non linéaire
  - Médicament avec une demi-vie d'élimination terminale plus grande que 24H
  - Médicaments avec une rapidité de manifestation de l'effet ou de l'absorption
  - Médicament à dose critique
  - Produits combinés
  - Médicaments à pharmacocinétique variable
  - Médicaments dont les concentrations endogènes sont mesurables
  - Médicaments dont les concentrations urinaires sont utilisées pour déterminer la biodisponibilité
-

**Annexe 2** Synthèse des changements pharmacocinétiques au cours du développement de l'enfant et ses conséquences [3]

Paramètres physiologiques	Particularités	Conséquences
<b>Absorption</b> pH de l'estomac	À la naissance, le pH est neutre mais chute de 1 à 3 au bout de 24 heures. Avant le 8 <sup>ème</sup> jour, le pH redevient neutre et commence à baisser graduellement à partir de ce point. Avant l'âge de 2 ans, le pH sera semblable à celui de l'adulte.	Lorsqu'un médicament est ionisé, sa liposolubilité diminue ce qui signifie qu'il passera difficilement la barrière gastro-intestinale. Ainsi, les médicaments qui sont des acides faibles ne seront pas ionisés dans un pH faible tandis que les médicaments basiques le seront. Lorsque le pH augmente, les médicaments basiques sont moins ionisés et peuvent passer les barrières biologiques plus facilement.
Évacuation gastrique	Jusqu'à l'âge de 6 à 8 mois, elle est irrégulière et plus lente que chez l'adulte. De plus, avant cet âge, l'évacuation gastrique peut être variable selon la composition des repas. Vers 6 à 8 mois, elle devient similaire à celle de l'adulte puis, jusqu'à l'adolescence, l'évacuation devient plus rapide que l'adulte.	Lorsque l'évacuation gastrique est plus lente, il peut y avoir un retard dans l'absorption du médicament ce qui cause un délai dans l'apparition de la concentration maximale.
Transit intestinal	Chez le nouveau-né, le transit est variable selon l'alimentation ou s'il y a un dysfonctionnement. Il est habituellement plus lent à cause d'une moins grande motilité intestinale. Lors de la croissance, la motilité intestinale est supérieure à celle de l'adulte ce qui diminue le temps de transit. Le transit devient semblable à celui de l'adulte vers l'adolescence.	Un transit plus lent peut augmenter le temps disponible pour l'absorption des médicaments et augmenter la concentration maximale. Un transit plus rapide peut diminuer le temps d'absorption et réduire la concentration maximale.
Métabolisme intestinal du CYP3A4	On remarque une activité enzymatique réduite chez les nouveau-nés. Il n'y a pas de différence significative dans l'activité du CYP3A4 intestinal de l'âge de 3 mois jusqu'à l'adolescence.	Une réduction de l'activité du CYP3A4 diminue l'effet de premier passage et cause une augmentation de la biodisponibilité.
Absorption rectale	Jusqu'à l'âge de 2 ans, elle peut augmenter dû au fait que l'effet du premier passage est réduit. Après 2 ans, l'absorption rectale est semblable à chez l'adulte.	L'administration au niveau rectal pour les nouveau-nés et les nourrissons peut augmenter l'efficacité des médicaments si la formulation est appropriée.
Absorption percutanée	Chez le nouveau-né, le nourrisson et le bambin le ratio de la surface de la peau sur le poids corporel est plus élevé et la peau est plus hydratée que chez les adultes. Chez les nouveau-nés prématurés, la couche externe de l'épiderme est plus mince. À partir de l'âge de 2 ans, l'absorption percutanée est semblable à celle de l'adulte.	Les nouveau-nés et les nourrissons possèdent une absorption plus efficace au niveau de la peau. Il faut penser à faire un ajustement de dose pour éviter les intoxications.

	Absorption intra-pulmonaire	Les prématurés ont une fréquence respiratoire plus élevée et les particules des aérosols restent moins longtemps dans les voies respiratoires inférieures (diminution de l'efficacité). Jusqu'à l'âge de 4 ans, moins de particules de grande taille se déposent dans les poumons car les voies respiratoires sont encore trop étroites. De plus, les alvéoles continuent de se développer jusqu'à l'âge de 2 ans. Après l'âge de 4 ans, l'absorption pulmonaire est semblable à l'adulte, mais il peut toujours avoir des facteurs comportementaux, comme les pleurs, qui peuvent influencer l'efficacité.	Il faut ajuster la dose des médicaments en tenant compte de la réduction de l'efficacité du dépôt des particules. De plus, l'utilisation d'aérosol avec des particules plus petites pourraient augmenter l'efficacité du médicament.
<b>Distribution</b>	Composition du corps	De la naissance à l'adolescence, la proportion d'eau corporelle et de liquide extracellulaire est beaucoup plus élevée que chez l'adulte. Cette proportion est plus élevée chez les nouveau-nés et diminue avec l'âge. Aussi, la proportion de gras est très faible chez les nouveau-nés et augmentent avec l'âge. Ces proportions deviennent similaires à l'adulte à l'adolescence.	La proportion d'eau corporelle étant plus élevée, il y a une augmentation du volume de distribution et en conséquence une diminution de la concentration sanguine de médicaments. Cependant, si le médicament se lie aux muscles ou aux gras, le volume de distribution sera réduit.
	Concentration de protéines plasmatiques	Avant l'âge d'un an, la quantité de protéines plasmatiques et leur capacité de fixation est plus faibles. Après l'âge de un an, elle est semblable à celle de chez l'adulte.	Si le médicament se lie fortement aux protéines plasmatiques, la fraction libre va augmenter chez les nouveau-nés et les nourrissons. Il y a donc un risque plus élevé de toxicité.
	Perméabilité membranaire	La barrière hémato-encéphalique n'est pas développée chez les prématurés et n'est pas mature chez les nouveau-nés à termes. Sa perméabilité diminue après la naissance, mais il n'y a pas de données sur le moment où elle devient pleinement mature.	Les médicaments peuvent pénétrer plus facilement dans le système nerveux central et entraîner des conséquences graves.
<b>Métabolisme</b>	Enzymes CYP450	Chez les nouveau-nés, l'activité de la majorité des CYP450 n'est pas encore mature. Cette différence est plus marquée chez les prématurés. Les différents CYP450 n'atteignent pas leur capacité maximale en même temps. Par exemple, l'activité du CYP2C9 atteint sa pleine maturité après un an tandis que le CYP2D6 après l'âge de 5 ans. De plus, chez le nourrisson plus âgé et l'enfant, la clairance hépatique par rapport au poids est plus élevée. À l'adolescence, tout est semblable à l'adulte.	Pour éviter une intoxication chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons, il faut diminuer la dose des médicaments et augmenter l'intervalle entre les doses. Chez les nourrissons plus âgés et les enfants, il faut administrer une dose plus élevée pour éviter d'avoir un effet sous-thérapeutique.
	Enzymes de phase II	Chez les nouveau-nés, la glucuronidation et l'acétylation sont déficientes. Le développement des enzymes de phase II est très	Pour les médicaments qui passent par la glucuronidation et l'acétylation, il faut diminuer la dose chez les nouveau-nés et

---

		variable et propre à chaque enzyme.	augmenter l'intervalle entre 2 doses.
<b>Élimination</b>	Fonction rénale	Lors de la naissance, les reins sont immatures du point de vue fonctionnel et anatomique. Ainsi, le débit de filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont plus faibles. La maturité est atteinte après environ 12 mois de vie.	À cause de l'immaturité de la voie rénale, il y a une accumulation des médicaments éliminés par cette voie dans l'organisme. Cette accumulation cause une augmentation de la demi-vie d'élimination et une augmentation du risque d'intoxication. Pour les nouveau-nés et les jeunes nourrissons, il faut ajuster la dose pour les médicaments éliminés par voie rénale.

---