
DOCUMENT DE TRAVAIL

Exigences en matière de bioéquivalence : Études de biodisponibilité comparative chez des sujets non à jeun

VEUILLEZ NOTER QUE CES DOCUMENTS DE TRAVAIL SERVIRONT UNIQUEMENT AUX DISCUSSIONS QUI AURONT LIEU LORS DE L'ATELIER ET DE LA RÉUNION DU CCE-BB, LES 26 ET 27 JUIN 2003 RESPECTIVEMENT. ILS NE DOIVENT PAS ÊTRE CONSIDÉRÉS COMME UNE POLITIQUE DE LA DGPSA. JUSQU'À CE QU'UNE NOUVELLE POLITIQUE AIT ÉTÉ ÉLABORÉE ET PUBLIÉE, LA PRATIQUE DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES (DPT) EN CE QUI CONCERNE LES EXIGENCES DE BIOÉQUIVALENCE DEMEURE INCHANGÉE.

VEUILLEZ NOTER QUE BIEN QUE LE CCE-BB FASSE DES RECOMMANDATIONS AU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES, C'EST À LA DPT QU'IL REVIENT DE PRENDRE LES DÉCISIONS.

1.0. BUT

Le présent document constituera le point de départ des discussions qui auront lieu sur cette question lors de l'atelier et de la réunion des 26 et 27 juin 2003 du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité et la bioéquivalence (CCE-BB), des parties intéressées et de la DGSPA. L'issue de ces discussions déterminera la nécessité d'une politique sur cette question ainsi que le contenu de celle-ci. Aussi, ce document ne doit pas être interprété comme une politique de la DGSPA.

2.0 DÉFINITIONS

Pour les fins du présent document :

- les médicaments simples dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate sont ceux qui sont décrits dans les Lignes directrices de la DPT : *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence — Partie A: Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques* (Ligne directrice A)
- les médicaments compliqués dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate (p. ex. les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments hautement toxiques et les médicaments à pharmacocinétique non linéaire) sont ceux qui sont décrits dans le *Rapport du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales à libération non modifiée des médicaments à effets systémiques présentant une pharmacocinétique complexe ou variable* (Rapport C)
- les médicaments dans des formes pharmaceutiques à libération modifiée sont ceux qui sont décrits dans le document de la DPT intitulé : *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence — Partie B : Formes pharmaceutiques à libération modifiée* (Ligne directrice B)

Les exigences actuelles de la DGPSA en ce qui concerne les études de BD comparative menées chez les sujets non à jeun afin de démontrer la BE sont fondées sur les Lignes directrices A et B et les recommandations du rapport C.

3.0 CONTEXTE

Il est nécessaire de définir explicitement l'interprétation et les exigences en ce qui concerne les études de BD comparative menées chez les sujets non à jeun afin de démontrer la BE de deux formes pharmaceutiques orales solides. Il est également utile de consolider ces exigences dans une seule Ligne directrice pour des fins de clarté.

Il est généralement reconnu que les études de BD comparative chez les sujets à jeun constituent l'exigence habituelle lorsqu'on veut démontrer la BE de médicaments simples dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate (produits pharmaceutiques visés par la Ligne directrice A). Les exigences applicables à l'administration du médicament chez les sujets non à jeun ont toutefois fait l'objet d'une mauvaise interprétation (c'est-à-dire qu'on ne sait pas exactement dans quels cas il faut effectuer des études chez des sujets à jeun, si une étude chez des sujets non à jeun suffit ou s'il faut mener une étude chez des sujets non à jeun en plus d'une étude chez des sujets à jeun). Pour ce qui est des médicaments dans des formes pharmaceutiques à libération modifiée (produits pharmaceutiques visés par la Ligne directrice B), pour lesquels on exige habituellement des études chez des sujets à jeun et des sujets non à jeun, certains promoteurs ont parfois demandé une dérogation à l'une ou l'autre de ces conditions. Il existe une incertitude semblable dans le cas d'autres produits pharmaceutiques pour lesquels on exige habituellement que la BE soit démontrée tant chez des sujets à jeun que des sujets non à jeun, par exemple, dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments hautement toxiques et les médicaments à pharmacocinétique non linéaire (produits pharmaceutiques visés par le rapport C).

En pratique, la nature et l'importance des effets des aliments sur un médicament ou un produit pharmaceutique sont largement imprévisibles en raison du grand nombre de phénomènes complexes et simultanés qui entrent en ligne de compte. Les effets peuvent être attribuables au médicament, à la formulation, à la nature du repas, au volume de liquide ingéré avec le repas ou à l'intervalle de temps entre la prise du médicament et l'ingestion du repas. D'autres facteurs viennent compliquer davantage la question, par exemple, on ne connaît pas au juste le degré ou l'ampleur du changement des paramètres pharmacologiques d'un médicament causé par l'ingestion d'aliments qui constitue un effet significatif des aliments. C'est pourquoi lorsqu'on établit les exigences relatives aux études de BD comparative chez les sujets non à jeun dans le but de démontrer la BE, il faut tenir compte à la fois du degré requis d'assurance de la BE et du niveau de risque connexe représenté par chaque catégorie de produit pharmaceutique auquel s'applique le document de travail.

4.0. PORTÉE

Le présent document de travail s'appliquera d'abord aux cas où la BE doit être établie entre un produit générique expérimental à commercialisation subséquente et un produit de référence novateur pour approbation réglementaire. Cela englobe les médicaments simples dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate (produits pharmaceutiques visés par la Ligne directrice A), les médicaments compliqués dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate (p. ex. les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments hautement toxiques et les médicaments à pharmacocinétique non linéaire (qui sont décrits dans le rapport C) et les médicaments dans des formes pharmaceutiques à libération modifiée (Produits pharmaceutiques visés par la Ligne directrice B). Le document de travail pourrait également s'appliquer aux changements apportés après l'approbation du médicament, aux changements du site de fabrication, aux produits d'extension de gamme ou aux études de transition où les données sur la BE fournissent des preuves convaincantes de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit pharmaceutique.

Certains commentaires seront faits concernant la nature et la composition d'un repas expérimental standard à utiliser dans les études de BD comparative menées chez les sujets à jeun, mais il n'y a pas lieu d'indiquer ici les exigences spécifiques relatives aux repas pour tous les médicaments ou produits pharmaceutiques pour lesquels ces études seraient exigées.

Il importe de noter que les exigences spécifiques de BE pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire et les médicaments « à dose critique » (qui engloberont les médicaments à marge thérapeutique étroite et les médicaments hautement toxiques dans une seule catégorie) sont actuellement en cours d'élaboration. En outre, il faut prendre en considération l'ensemble des Lignes directrices et politiques de la DPT applicables au type de médicament ou de produit pharmaceutique pour lequel des études de BD comparative sont en cours de réalisation. Par exemple, un médicament à dose critique qui est commercialisé dans une forme pharmaceutique à libération modifiée devrait satisfaire aux exigences qui s'appliquent à la fois au médicament et à la forme pharmaceutique. Il faut s'attendre à ce que, parmi les normes énoncées dans les Lignes directrices et politiques applicables, ce seront les plus rigoureuses qui s'appliqueront.

5.0. EXIGENCES

Les médicaments ou les produits pharmaceutiques auxquels s'appliquent les exigences suivantes seraient également tenus de satisfaire à toute exigence ou toute norme additionnelle en ce qui concerne la méthodologie utilisée pour la détermination de la BE qui sont énoncées dans les Lignes directrices A ou B ou la plus récente directive de la DPT qui a été publiée en forme définitive pour les médicaments classés comme ayant une marge thérapeutique étroite, étant hautement toxiques ou ayant une pharmacocinétique non linéaire (décrits dans le Rapport C).

5.1. Médicaments simples dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate

La BE doit être démontrée chez des sujets à jeun.

5.2. Médicaments compliqués dans des formes pharmaceutiques à libération immédiate (p. ex. les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments hautement toxiques et les médicaments à pharmacocinétique non linéaire)

a) Les médicaments à dose critique (e.g., médicaments à marge thérapeutique étroite, médicament hautement toxiques)

La BE doit être démontrée tant chez des sujets à jeun que non à jeun.

b) Médicaments à pharmacocinétique non linéaire

La BE doit être démontrée tant chez des sujets à jeun que non à jeun à moins que la non-linéarité survienne après que le médicament a atteint la circulation générale et que rien n'indique que le produit affiche un effet attribuable à l'ingestion d'aliments.

5.3. Médicaments dans des formes pharmaceutiques à libération modifiée

La BE doit être démontrée tant chez des sujets à jeun que non à jeun.

Pour toutes les catégories de médicaments et de produits pharmaceutiques énumérés ci-dessus, s'il existe un risque sérieux documenté pour la sécurité du sujet résultant de l'administration d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique en présence ou en l'absence d'aliments, l'exigence applicable peut être abandonnée dans chaque cas spécifique. Par exemple, dans le cas d'un médicament simple dans une forme pharmaceutique à libération immédiate, un promoteur pourrait justifier le fait de ne pas mener une étude de BE chez des sujets à jeun s'il existe des preuves documentées de l'apparition de troubles gastro-intestinaux graves lorsque le médicament ou le produit pharmaceutique est administré en l'absence d'aliments.

5.4. Repas expérimental standard

La nature et le contenu du repas expérimental standard utilisé dans les études de BD comparative menées chez des sujets non à jeun devraient être tels qu'ils favoriseraient une perturbation maximale de la BD du médicament par le produit pharmaceutique. À cette fin, on pourrait faire prendre aux sujets un repas ayant une teneur élevée fixe et connue en lipides et en calories. Étant donné que le repas expérimental utilisé pour la détermination de la BE est habituellement un petit déjeuner, un exemple d'un tel repas serait : 2 oeufs poêlés au beurre, 2 tranches de bacon, 2 toasts avec du beurre, 4 onces de pommes de terre rissolées et 8 onces de lait entier. Les promoteurs doivent être en mesure de justifier le choix du repas dans une étude de BE chez des sujets non à jeun et indiquer la nature exacte du repas et le moment précis de la prise des aliments.