



Direction des médicaments
Pré Tunney
Localisateur Postal # 0702A
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

7 mars 1996

Envoyé a la liste de distribution ci-incluse

Objet: Bioéquivalence des formulations proportionnelles

Vous trouverez ci-joint la politique de la Direction des médicaments, au sujet de bioéquivalence des formulations proportionnelles.

Cette politique reflète un assouplissement des exigences qui s'appliquaient auparavant aux études de bioéquivalence des formulations proportionnelles. Il s'agit du premier élément d'une politique intégrée concernant les changements à la formulation ou à la fabrication.

Les commentaires reçus en réponse à ma lettre du 7 septembre 1995 ont été évalués et plusieurs des suggestions sont incorporées dans la politique actuel. Pour votre information, un sommaire des autres commentaires reçus, avec nos réponses est aussi joint à l'annexe I. J'espère que ces renseignements vous seront utiles.

Cette politique est effective immédiatement. Si vous avez des questions ou des commentaires, n'hésitez pas à communiquer avec le Dr. Norman Pound, Chef, Division de l'évaluation biopharmaceutique, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction des médicaments au (613) 941-9522.

Veillez agréer l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

Originale signée par/

Dann M. Michols

Pièce jointe

Liste de distribution

M. Pierre Morin
Directeur général
Groupement provincial de l'industrie
du médicament
360, rue Saint-Jacques, Bureau 615
Montréal (Québec)
H2Y 1P5

Mme Hélène Beaulieu
Pharmacienne
Ministère de la santé et des
services sociaux
1075, chemin Ste-Foy
12ième étage
Québec (Québec)
G1S 2M1

ANNEXE 1

Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides : Consultation

Nous avons invité les intervenants à nous faire part de leurs observations sur l'ébauche de la politique. Nous avons reçu cinq réponses des fabricants de produits pharmaceutiques. Les observations particulières sont abordées ci-dessous et ont été incorporées dans la version révisée de la politique, comme il est indiqué.

1. Deux répondants estimaient que des critères différents devraient être appliqués à des types différents de présentations, p. ex., lorsqu'un fabricant compare ses produits anciens à ses produits nouveaux, par opposition à une comparaison de produits génériques avec des produits nouveaux.

Réponse

Peu importe le type de présentation, les études de bioéquivalence ne sont requises que lorsque l'innocuité et l'efficacité sont en cause, par exemple lorsque les modifications apportées à la formulation sont telles que la biodisponibilité pourrait être touchée. La politique tente de cerner les modifications à une formulation existante qui nécessiteraient la réalisation d'études comparatives de biodisponibilité. La distinction à faire entre les produits génériques et une modification à une formulation existante est reconnue. Dans certaines circonstances, une seule étude chez des sujets à jeun serait requise, alors que dans d'autres circonstances, il faudrait entreprendre d'autres études.

2. Deux répondants étaient d'avis que dans certains cas, les données sur la dissolution peuvent fournir des preuves suffisantes de l'innocuité et de l'efficacité.

Réponse

Les études de dissolution *in vitro* ne sont pas jugées comme un substitut adéquat des études de bioéquivalence (*in vivo*).

3. Deux répondants ont indiqué qu'ils désiraient passer en revue les données sur lesquelles reposent les limites proposées.

Réponse

Les limites proposées dans le Tableau 1 de la politique sont tirées d'un rapport sur un atelier du AAPS-FDA (*Scaleup of Immediate Release Oral Solid Dosage Forms*. J. P. Skelly et coll. *Pharmaceutical Research 1993*; volume 10, n° 2, pages 313-316) et sont conformes aux directives de la FDA des États-Unis (*Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing; In Vivo Bioequivalence Documentation; Guidance. Federal Register 1995*; volume 60, n° 230, pages 61638-61643). Nous invitons le promoteur à consulter les documents mentionnés ci-dessus pour obtenir des renseignements appuyant les limites proposées.

4. Deux répondants ont indiqué qu'ils s'inquiétaient du fait que les limites imposées pour la modification du rapport substance pharmaceutique/excipient et pour les produits filmogènes étaient trop restrictives.

Réponse

Ces deux exigences ont été retirées de la politique. Le rapport substance pharmaceutique/excipient a été éliminé afin d'harmoniser la politique avec les directives de la FDA citées au point 3 ci-dessus. Les limites relatives au produit filmogène ont été retirées puisqu'il est reconnu que des modifications proportionnelles au poids de base n'entraînent pas des modifications similaires à la superficie du comprimé et, partant, qu'il n'est pas nécessaire que le poids du produit filmogène soit directement proportionnel dans toute la gamme de concentrations.

5. Un répondant estimait que la méthodologie de dissolution élaborée pour caractériser le produit fini devrait permettre d'examiner les différences dans la dissolution sans qu'il soit nécessaire d'effectuer des épreuves supplémentaires dans d'autres milieux. Puisque cette épreuve est conçue expressément à titre de spécification relative à la libération du produit à des fins de contrôle de la qualité, nous pouvons présumer qu'elle est sensible aux différences dans les caractéristiques du produit.

Réponse

On ne peut présumer que les spécifications relatives à la libération prévues pour le contrôle de la qualité sont sensibles aux différences que présentent les caractéristiques du produit. Cette sensibilité doit être démontrée par le truchement d'études d'élaboration de méthodes appropriées. La politique a été modifiée de

sorte à reconnaître les instances où ces travaux ont été effectués par le fabricant. C'est donc dire que des profils comparatifs de dissolution dans au moins trois milieux ne seront requis qu'en l'absence d'une méthode de contrôle de la qualité validée comme il se doit.

6. Deux répondants étaient d'avis que lorsqu'il existait des données sur la biodisponibilité permettant d'établir l'équivalence des formulations qui diffèrent dans une proportion supérieure aux limites précisées dans le Tableau 1, des études sur les formulations intermédiaires ne devraient pas être exigées.

Réponse

La Section 1.1.2 de la politique prévoit des exceptions pour les changements graduels dans la formulation lorsque les différences peuvent être supérieures aux différences définies dans le Tableau 1 de la politique, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études sur chaque formulation.

7. Un répondant est d'avis que la formulation d'essai devrait être proportionnelle à la formulation de référence.

Réponse

Les formulations innovatrices sont des formulations commerciales. Il est donc impossible de savoir si les produits d'essai et les produits de référence sont proportionnels. On s'attend à ce qu'un comprimé de 10 mg (par exemple) fournisse la moitié de la quantité d'un médicament que procure un comprimé de 20 mg, et à un taux similaire. On peut avoir recours à des études de biodisponibilité cliniques ou comparatives pour confirmer ce fait. Cependant, lorsqu'une ou plus d'une concentration ont fait l'objet d'une étude comparative de biodisponibilité, la proportionnalité pharmaceutique directe avec la formulation à l'étude offre aussi un degré acceptable de certitude.

8. Un répondant estime que si les formulations de tout médicament « compliqué » sont proportionnelles, l'étude de bioéquivalence ne devrait être exigée que pour la concentration la plus forte. Il ne devrait pas être nécessaire de vérifier d'autres concentrations lorsqu'elles sont formulées de façon semblable, peu importe si la molécule pharmaceutique même représente un médicament « compliqué » du fait qu'il ait déjà été démontré que la formulation en soi était bioéquivalente.

Réponse

Les rapports du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité recommandent fortement de tenir compte tant des caractéristiques de la molécule pharmaceutique que de la formulation. En raison des différences dans les risques potentiels associés à l'utilisation des différentes catégories de médicaments, il faut tenter d'obtenir une plus grande garantie de l'innocuité et de l'efficacité pour certaines catégories que pour d'autres.

9. Un répondant a formulé diverses observations mineures concernant le libellé des critères de dissolution.

Réponse

Les modifications pertinentes ont été apportées à la politique.

10. Il y aurait lieu de tenir compte des propriétés physiques des excipients.

Réponse

La question des propriétés physiques des excipients doit être abordée dans une politique connexe.

11. De l'avis de l'un des répondants, l'orientation actuelle de la politique vise à réduire les tolérances actuelles concernant les ajustements des formulations lorsque des concentrations inférieures sont élaborées, et ce, au détriment de l'harmonisation avec la *FDA*.

Réponse

La politique appliquée à ce jour stipule qu'une seule concentration n'est requise pour l'étude comparative de biodisponibilité **uniquement** si les différentes concentrations dans la gamme ont la **même** proportion d'ingrédients. La politique proposée représente un assouplissement en ce sens que certaines différences entre les formulations seront maintenant tolérées sans qu'il soit nécessaire de soumettre des données comparatives relatives à la biodisponibilité comparative. De plus, il convient de souligner que les changements proposés sont conformes aux directives publiées par la *FDA* (voir le *Federal Register*, vol. 60, n° 230, pages 61638-61643).

12. Un répondant affirme que la politique semble ne pas être conforme aux hypothèses figurant dans la politique sur le produit de référence canadien. Si un produit de référence étranger est jugé admissible aux fins de l'application de la politique sur le produit de référence canadien, le fondement analytique de la bioéquivalence repose sur deux éléments : un certificat d'analyse de l'ingrédient médicinal et des profils de dissolution dans trois milieux. On ne mesure pas chacun des excipients.

Réponse

Il convient de souligner qu'une comparaison avec le produit de référence canadien est habituellement requise. Dans les cas où un produit de référence non canadien est autorisé, on cherche à obtenir des garanties que le produit est le même que le produit vendu au Canada. Par exemple, le fait que le produit de référence non canadien soit préparé par le même fabricant que celui du produit vendu au Canada et qu'il soit identique en ce qui concerne la couleur, la forme, la taille, le poids, le type d'enrobage, les profils de dissolution, etc., augmente la probabilité que les produits soient effectivement les mêmes. La politique sur le produit de référence canadien impose suffisamment de restrictions pour assurer une forte mesure de certitude que les produits satisfaisant à ces critères sont les mêmes, ou que même s'il existe de légères différences, les différences n'auraient aucune portée thérapeutique. Cette situation diffère d'une comparaison entre les produits d'essai et les produits de référence lorsqu'il faut démontrer que les deux produits sont bioéquivalents.

13. Un répondant estime qu'il devrait y avoir une différenciation entre les formes thérapeutiques orales solides. Par exemple, les capsules de gélatine dures ne peuvent être présentées que dans des enveloppes de taille discrète (ou volume), comme les n° 4, n°3, n° 1, 0, etc., lesquelles doivent être conditionnées complètement avec le mélange excipient/médicament si elles doivent être remplies à l'aide d'équipement de capsulage moderne. La capacité de produire une formulation proportionnelle pour deux concentrations d'un médicament lorsque le mélange du médicament est déposé dans la capsule de même taille devient pour ainsi dire impossible.

Réponse

La politique s'applique à toutes les formes pharmaceutiques orales solides, y compris les capsules. Il convient de souligner que les directives de la FDA et le Rapport sur l'atelier de la AAPS cités ci-dessus ne prévoient pas de dispenses spéciales pour les capsules. Nous tiendrons compte de cette question lors de révisions futures de la politique.

14. Un répondant estime que lorsque la politique sera adoptée et appliquée, le délai d'exécution avant l'entrée en vigueur de la politique constituera une considération clé, et ce, de sorte à ce que les travaux de développement et leur investissement associé ne soient pas perdus. Il propose un délai d'exécution d'environ un an.

Réponse

Cette déclaration repose sur la prémisse fausse que la politique actuelle représente un assouplissement des tolérances en ce qui concerne l'ajustement de la formulation. Si l'application de la présente politique est retardée, la politique antérieure demeurera en vigueur. La politique antérieure ne permet aucune tolérance relativement à toute différence dans la formulation sans de données comparatives sur la biodisponibilité à l'appui. Nous estimons qu'il est dans le meilleur intérêt des intervenants que la présente politique soit mise en oeuvre immédiatement.

BIOÉQUIVALENCE DES FORMULATIONS PROPORTIONNELLES - FORMES PHARMACEUTIQUES ORALES SOLIDES

Introduction :

Il incombe au fabricant d'établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament. Dans le cas des produits génériques, il suffit souvent que le fabricant établisse la bioéquivalence du médicament avec le premier produit mis en marché au Canada. À quelques exceptions près, il est généralement admis que lorsqu'il existe sur le marché plus d'une concentration d'un même produit, si la formulation de chaque concentration contient les **mêmes** ingrédients dans les **mêmes** proportions (c'est-à-dire, si les formulations sont proportionnelles), les résultats d'une seule étude comparative de biodisponibilité peuvent être appliqués à l'ensemble des concentrations de la série. Une telle généralisation est toutefois plus difficile lorsque la proportion des ingrédients varie d'une concentration à l'autre ou lorsque des changements sont apportés à la formulation avant ou après la commercialisation.

La présente politique a pour objet de faciliter la détermination des situations où l'ampleur et la nature des changements apportés à une formulation avant et après la commercialisation, ou les différences sur le plan de la composition, à l'intérieur d'une gamme de concentrations d'un produit pharmaceutique, sont telles qu'il est généralement possible d'accepter le produit sur la base d'une étude comparative de biodisponibilité portant sur une concentration seulement. La présente politique ne s'applique pas aux autres changements apportés avant ou après la commercialisation, notamment aux spécifications et aux propriétés des matières premières, au lieux de fabrication et aux procédés de fabrication.

En toutes circonstances, si des données comparatives de biodisponibilité ne sont pas fournies pour chaque formulation, le promoteur doit préciser les raisons scientifiques pour lesquelles il ne s'est pas conformé à cette exigence.

À l'exception des changements apportés à un colorant ou à un aromatisant dont on sait qu'il n'influe pas sur les caractéristiques du médicament sur le plan de l'absorption, les changements apportés à la composition doivent être strictement quantitatifs. Ainsi, si l'on voulait remplacer l'amidon de maïs par la fécule de pomme de terre, ou la cellulose microcristalline par la cellulose en poudre, il faudrait effectuer une étude comparative de biodisponibilité.

Afin d'éviter les modifications progressives de la formulation lorsque les changements touchent un produit commercialisé, le calcul du pourcentage de modifications apportées à la proportion des ingrédients doit reposer sur la formulation qui a fait l'objet de l'étude comparative de biodisponibilité/clinique.

Les profils comparatifs de dissolution doivent également être intégrés à toute justification. Il faut fournir des données faisant état des valeurs individuelles et moyennes des profils de dissolution de la formulation qui a fait l'objet de l'étude comparative de biodisponibilité/clinique par rapport aux autres concentrations/formulations proposées.

Les profils comparatifs de dissolution doivent être déterminés au moyen d'une méthode validée de CQ. À cet égard, on considère qu'une méthode est validée lorsque sa sensibilité aux modifications apportées à la formulation et à la fabrication, notamment aux propriétés physiques/chimiques des ingrédients de la formulation, est établie, comme en témoignent les études relatives à l'élaboration de la méthode. En l'absence d'une méthode validée, les profils comparatifs de dissolution doivent être déterminés dans au moins trois (3) milieux physiologiques (pH 1 - 7,5), p. ex., eau, HCL 0,1N et milieu tampon de qualité officinale à pH 4,5, 6,5 ou 7,5. Le milieu de dissolution doit être celui qui est décrit dans la monographie de la pharmacopée des États-Unis (*USP*) ou de la Grande-Bretagne (*BP*), s'il en existe une. On doit choisir les milieux de façon à faire ressortir les différences possibles entre les produits, ainsi, un milieu dont la vitesse de dissolution est relativement faible (p. ex., pH du milieu proche de la valeur pK_a du médicament) peut présenter certains avantages. Le pourcentage de la dose qui est libéré doit être mesuré à intervalles fixes judicieusement répartis, p. ex., à 10, 20 et 30 minutes, et il faut continuer jusqu'à dissolution à peu près complète. Au moins six unités posologiques de chaque lot doivent être testées au moyen du même appareil et, si possible, le même jour.

Exigences :

1. Médicaments présentant des caractéristiques simples, selon la définition figurant dans les directives de la Direction des médicaments intitulées «*Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A*».

1.1 Formes pharmaceutiques à libération classique :

- 1.1.1 Si différentes concentrations sont proportionnelles sur le plan de la formulation ou s'il n'existe entre elles que des différences «minimes» dans la proportion des ingrédients, une étude comparative de biodisponibilité n'est requise que pour une seule concentration (de préférence la plus forte). Des différences dans la proportion sont considérées comme «minimes» lorsque, dans une gamme de concentrations, il n'y en a aucune qui diffère d'une concentration étudiée dans une proportion supérieure aux pourcentages indiqués au tableau 1 pour les différentes catégories d'excipients. Les changements dans l'enrobage qui ne sont pas introduits dans le but de modifier le mécanisme de libération du produit sont aussi généralement considérés comme changements "minimes".

La formulation de la substance pharmaceutique représente 100 % de la dose du médicament indiquée sur l'étiquette. L'effet cumulatif total de toutes les modifications apportées aux excipients ne devrait pas être supérieur à 5 %. (Par exemple : dans un produit renfermant la charge A et la charge B, ces excipients ne devraient pas varier dans une proportion supérieure à un total absolu de 5 % (p. ex., la charge A augmente de 2,5 %, et la charge B diminue de 2,5 %) par rapport au poids de base total, pour que les différences soient considérées comme minimales.)

Tableau 1

Nature de l'excipient	Différence en pourcentage du poids de base
Charge	5 %
Délitant	
Amidon	3 %
Autre	1 %
Liant	0,5 %
Lubrifiant	
Stéarate de Ca ou de Mg	0,25 %
Autre	1 %
Agent de glissement	
Talc	1 %
Autre	0,1 %

La proportion de chaque ingrédient est calculée en pourcentage (P/P) du poids de base total. Par conséquent, les pourcentages exposés au tableau 2 pour les excipients (dans un exemple d'une gamme de formulations proportionnelles) sont calculés comme suit :

$$(\text{Poids de l'excipient/poids de base total}) \times 100$$

Tableau 2

Concentration	25 mg		50 mg		100 mg	
	mg	%	mg	%	mg	%
Médicament	25	25	50	25	100	25
Excipient 1	40	40	80	40	160	40
Excipient 2	25	25	50	25	100	25
Excipient 3	3,5	3,5	7	3,5	14	3,5
Excipient 4	3,0	3	6	3	12	3
Excipient 5	3,5	3,5	7	3,5	14	3,5
TOTAL	100	100	200	100	400	100

1.1.2 S'il existe, entre différentes concentrations, des différences dans la proportion des ingrédients supérieures à celles énoncées au tableau 1, les changements étant toutefois graduels dans l'échelle des concentrations, il faut réaliser une étude comparative de biodisponibilité relativement aux concentrations les plus faibles et les plus fortes. Les changements graduels sont ceux pour lesquels les proportions des ingrédients augmentent ou diminuent successivement entre les concentrations les plus faibles et les plus fortes de la gamme de concentrations.

1.1.3 Si différentes concentrations renferment des ingrédients différents, ou si les différences entre les formulations sont supérieures à celles définies au tableau 1 et ne sont pas graduels dans l'échelle des concentrations, il faut réaliser des études comparatives de biodisponibilité sur chaque formulation différente.

1.2 Formes pharmaceutiques à libération modifiée

1.2.1 La politique énoncée à la section 1.1 s'applique aux formes pharmaceutiques à libération modifiée, telles que définies dans le Rapport B du Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité : *«Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales des médicaments à effets systémiques : formes pharmaceutiques à libération modifiée»*, à l'exception des ingrédients qui influent sur la libération du médicament. Lorsqu'il existe des différences dans la proportion des ingrédients, qui peuvent influencer sur la libération, il faut réaliser des études comparatives de biodisponibilité sur chaque formulation différente.

2. **Les médicaments qui présentent des caractéristiques «complexes», telles que définies dans le Rapport C du Comité consultatif d'experts sur la**

biodisponibilité : «Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales à libération non modifiée des médicaments à effets systémiques présentant une pharmacocinétique complexe ou variable».

2.1 Formes pharmaceutiques orales solides à libération classique :

- 2.1.1 On examinera de façon ponctuelle les changements apportés à une formulation avant ou après la commercialisation, ou l'introduction de concentrations supplémentaires à des formulations à libération classique contenant des médicaments présentant des caractéristiques «complexes».

Ainsi, il est parfois possible de fournir des données scientifiques justifiant l'application de la politique relative à la proportionnalité (section 1.1) aux médicaments qui ont une longue demi-vie d'élimination, ceux pour lesquels des études pharmacodynamiques sont indiquées et certaines associations de médicaments. En revanche, il faudra réaliser d'autres bio-essais pour établir la bioéquivalence des formulations non proportionnelles ou modifiées renfermant des médicaments qui sont extrêmement toxiques, ont une cinétique non linéaire, sont considérés comme ayant une marge thérapeutique étroite ou celles pour lesquelles la rapidité d'action ou d'absorption est importante.

Toutefois, il est parfois possible d'utiliser un protocole d'essai réduit. Ainsi, s'il peut être nécessaire de procéder à des essais chez des sujets à jeun, alimentés ainsi qu'à l'état d'équilibre pour établir l'équivalence d'un nouveau produit, on peut parfois fournir des données justifiant les changements apportés à une telle formulation ou l'ajout de concentrations non proportionnelles à celle-ci, en se fondant uniquement sur un ou deux bio-essais comparatifs par formulation.

2.2 Formes pharmaceutiques à libération modifiée

- 2.2.1 Si, comme c'est le cas pour les formes pharmaceutiques classiques (2.1.1), le nombre d'études comparatives de biodisponibilité additionnelles requises peut être réduit, il faudra réaliser au moins un bio-essai par concentration pour justifier les changements dans la formulation ou l'ajout de concentrations non proportionnelles aux formes pharmaceutiques à libération modifiée contenant des médicaments «complexes».