

Bioéquivalence : Enjeux et Défis Tunis 5-6 avril 2019

Bioequivalence des formes à libérations modifiées

J-M. Cardot

Université Clermont Auvergne

28 place H. Dunant

63001 Clermont-Fd France

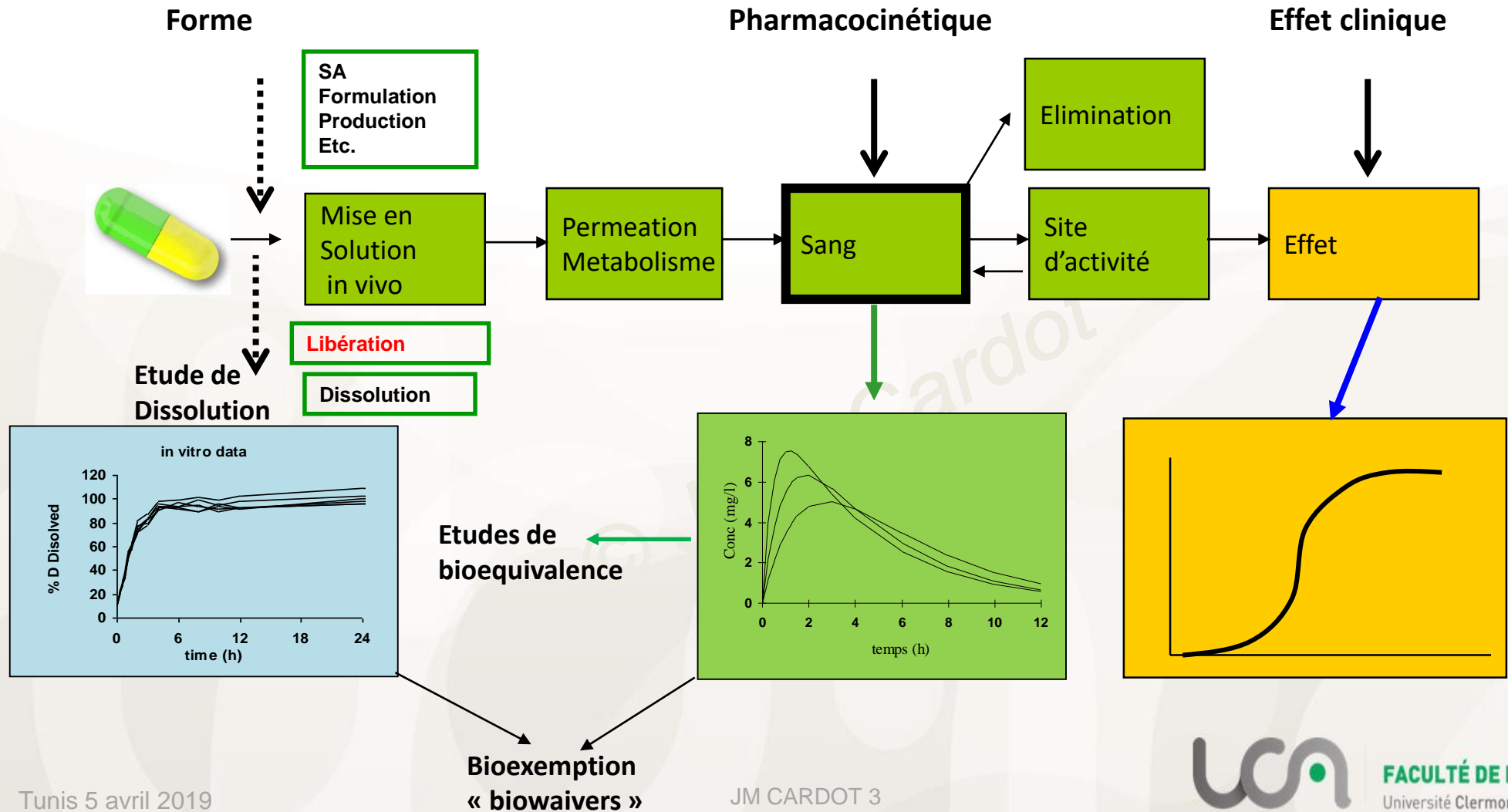
Email: j-michel.CARDOT@uca.fr

L'auteur déclare conseiller des laboratoires pharmaceutiques dont Sanofi, Novartis, Sandoz, GSK, Roche, Substipfram, Abbott, Biogaran, Frenesius, UCB

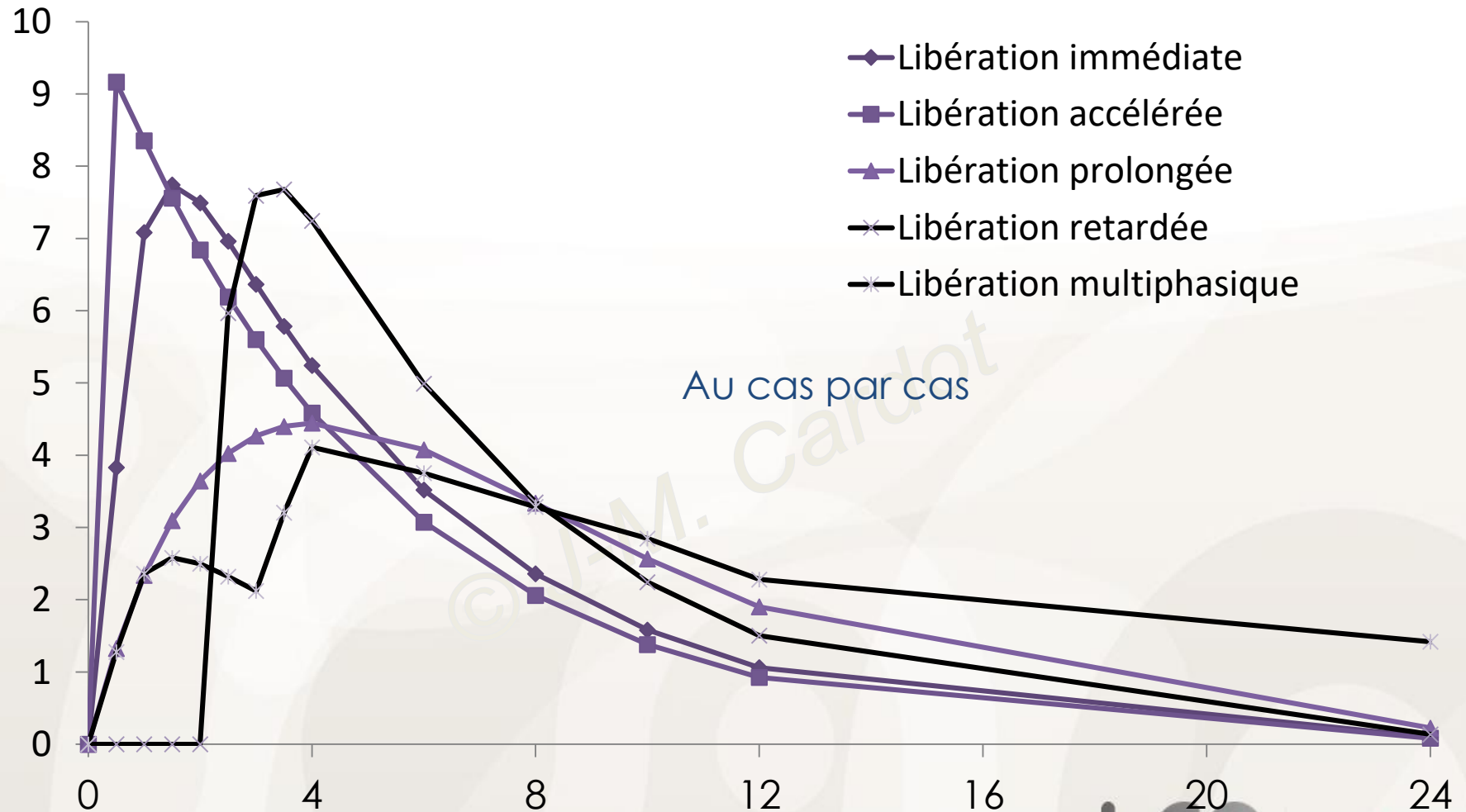
Introduction - Définitions

© J-M. Cardot

Généralités



Libération qui n'est pas immédiate



Remarques

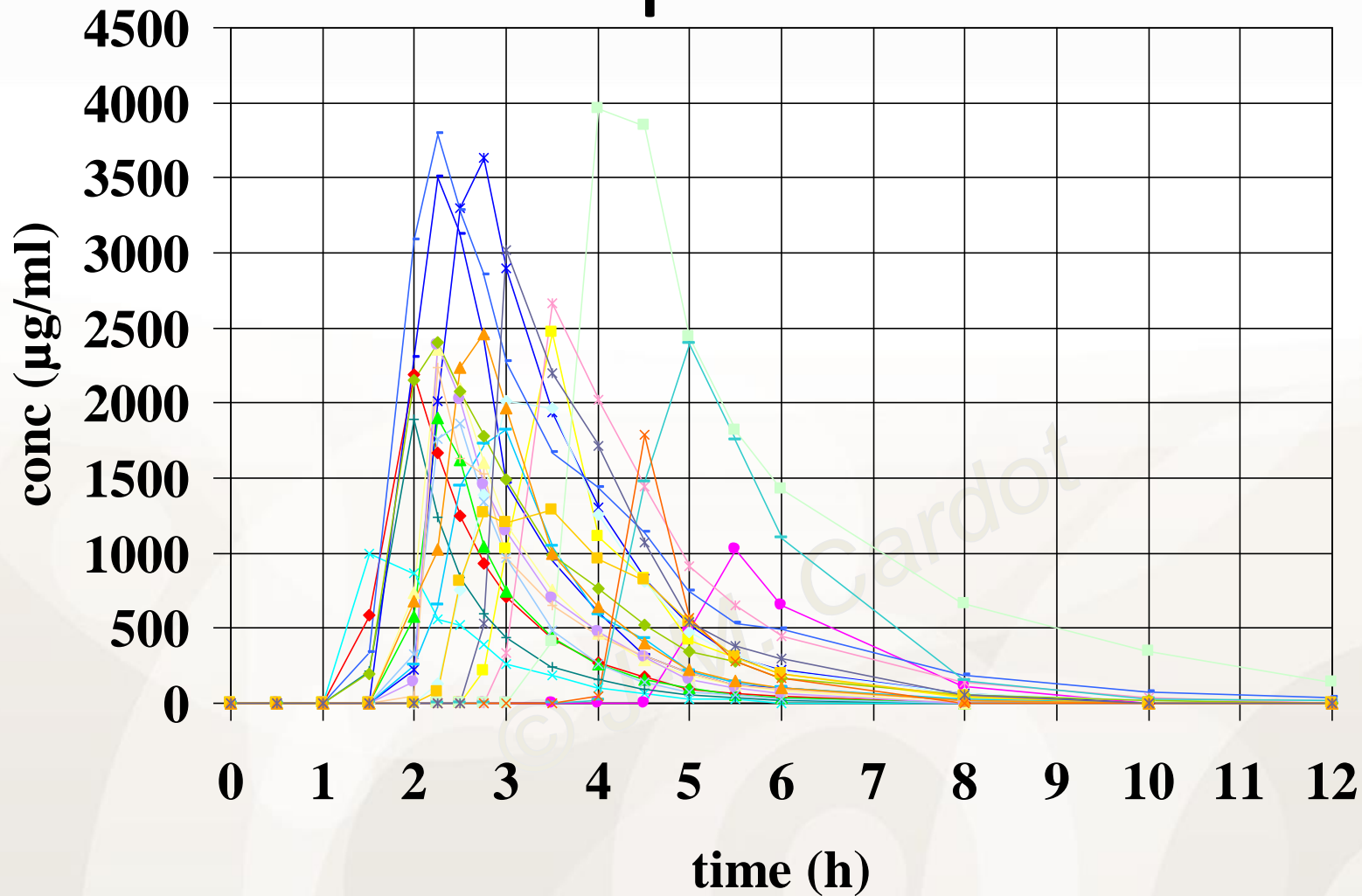
- Les formes LP sont plus dosées que les formes LI
- Les formes MR sont plus complexes que les formes LI

© J-M. Cardot

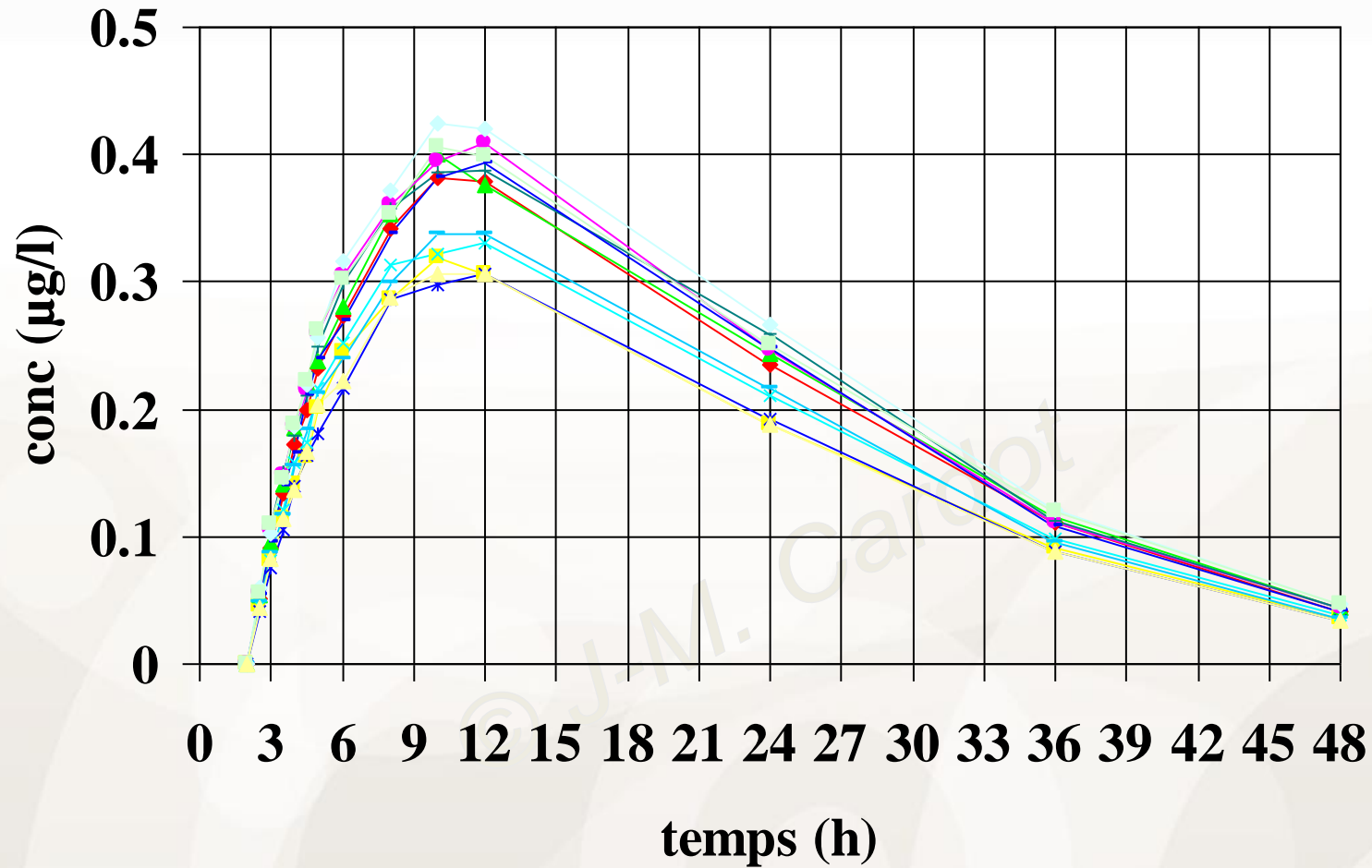
Cas particulier MR

- Orodispersible (biowaiver possible en fonction de la BCS si pas d'absorption buccale) => n'est pas considéré comme une forme MR au sens de la directive
- Fixed Dose combination (CPMP/EWP/240/95 Rev 1)
- “Locally acting locally applied” (voir CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95)

Exemple 1 GR



Exemple 2 LP



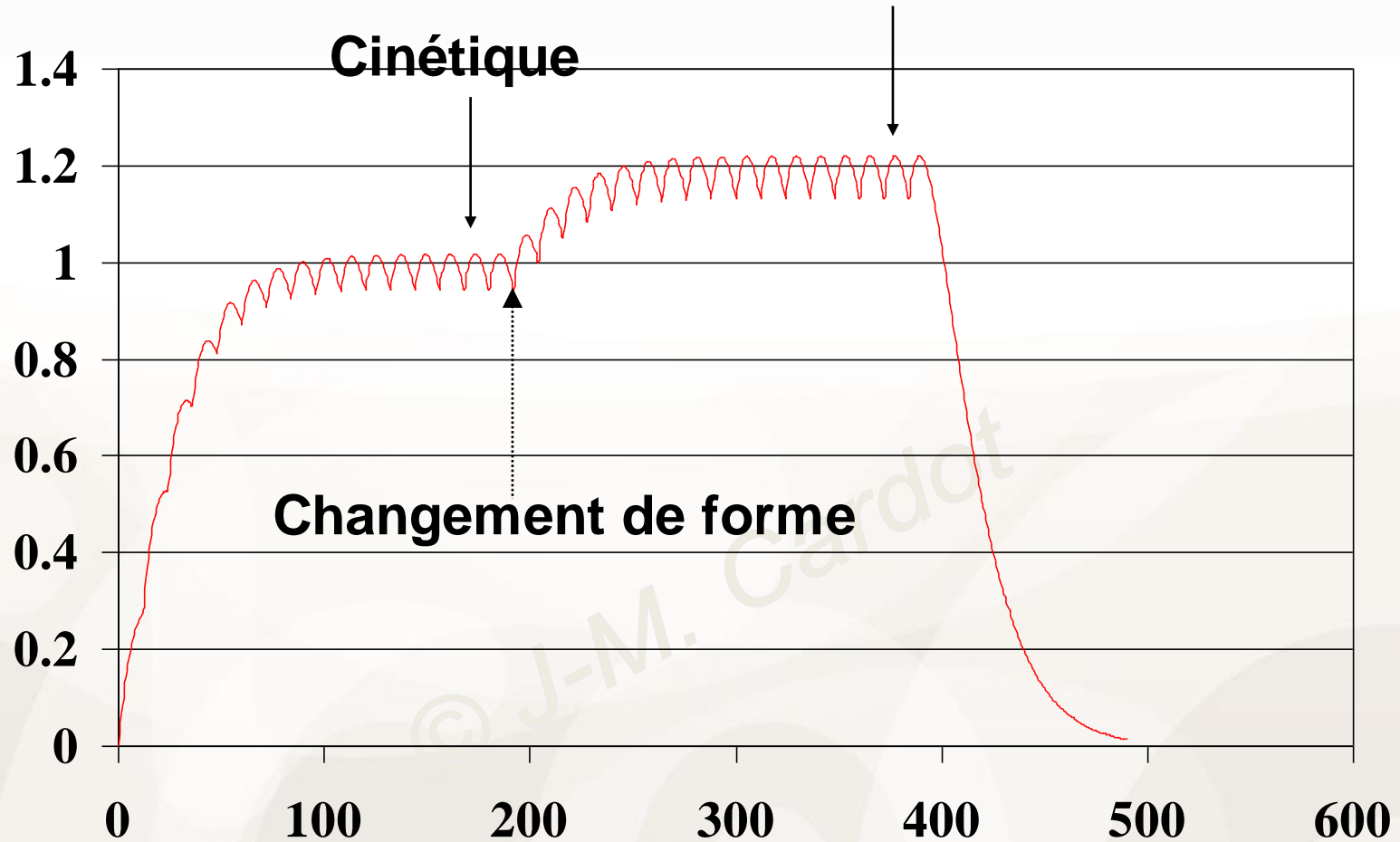
=> prélèvements

- Prendre en compte les divers temps de Tmax possible surtout pour les GR ou le temps de latence peut être important ... surtout avec alimentation
- Bien décrire toutes les phases dont la phase d'élimination

Wash out

- Au moins 5 demi-vies (98.8% éliminée)
- Problème des produits à demi-vie longue => groupe parallèles ?
- En cas de Steady-State, le cross over peut être réalisé sans attendre un retour à 0, par contre il faut calculer le temps avant de réaliser la cinétique.

Cinétique



Remarques

- Problèmes formes retard, formes à libération modifiée, chronobiologie et études à dose répétées. Dans ces derniers cas, faire des prélèvements sur 24 h minimum et non pas pour les doses répétées entre deux prises.
- Ceci est particulièrement important si l'on compare 2 à 3 administrations par jour. Attention volume de sang prélevé en cas de prélèvements sur plus d'une administration.

Paramètres PK

© J-M. Cardot

Remarques

- Doses uniques: $AUC_{0-t/72}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , (T_{max})
- Doses répétées: AUC_{τ} et FI, swing, AUC_{0-24} dans certains cas , C_{max} , (T_{max}) et C_{min}
- Pour informations complémentaires $t_{1/2}$ et MRT peuvent être calculés.
- Tout autre paramètre peut être utilisé si justifié.

Etat équilibre

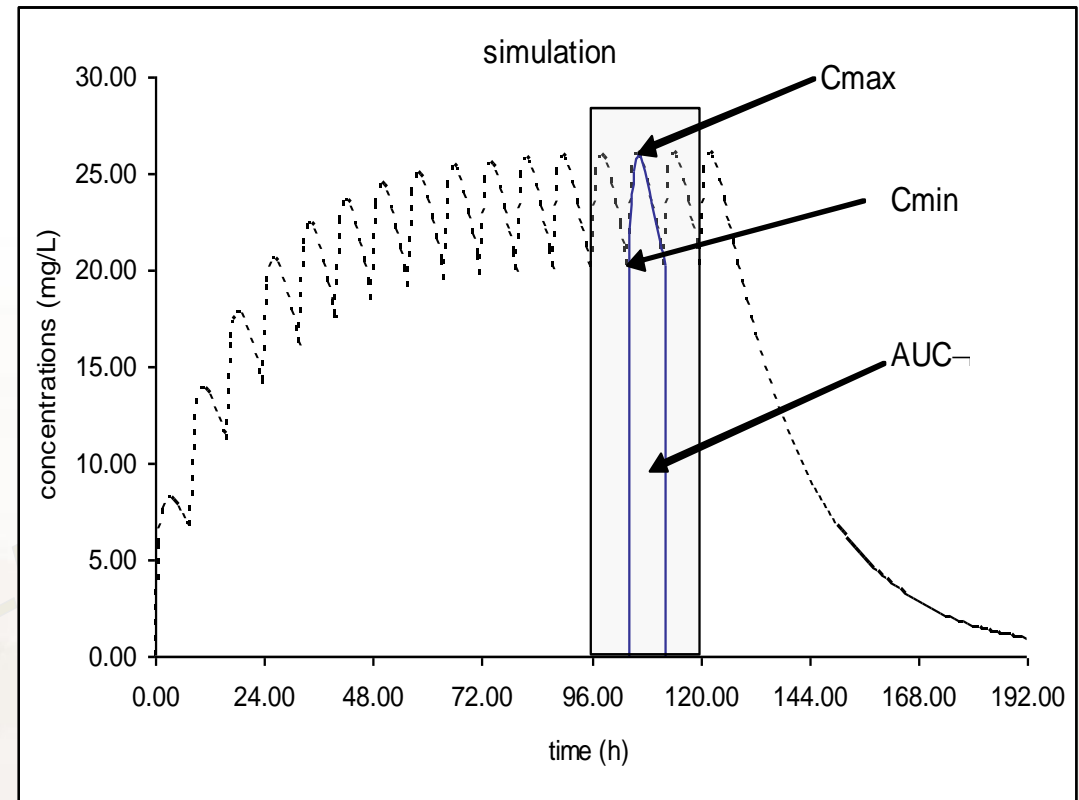
- Nécessaire sur le dosage plus élevé sauf si $AUC_{0-\tau} > 90\% AUC_{0-\text{Inf}}$

© J-M. Cardot

Paramètres à l'équilibre

- AUC_{τ} , C_{max} , C_{min} et FI .
- C_{min} ou $C(0)$ ou $C(24)$, dans les 5 à 10 minutes maxi avant la prise

$$FI = \frac{(C_{max} - C_{min}) \times \tau}{AUC_{\tau}}$$



Formulations/Etudes

© J-M. Cardot

Introduction

- Distinction entre
 - “Single unit formulation “=> ex comprimés matriciel
 - “Multiparticular formulations “=> micro sphères/particules (pellets) dans une gélule

Comprimé LP

dose	À jeun	Avec alimentation	Doses multiples
40 mg	✓	✓	✓
20 mg	✓ * or	✓ *	W
10 mg	✓ or	✓	W

W = Waiver possible, * « bracketing » possible si condition de formulation

Microparticules « pellets » LP

dose	À jeun	Avec alimentation	Doses multiples
40 mg	✓	✓	✓
20 mg	W	W	W
10 mg	W	W	W

W = Waiver possible si même particules

Comprimé GR

dose	À jeun	Avec alimentation	Doses multiples
40 mg	✓	✓	
20 mg	✓* or	✓*	
10 mg	✓ or	✓	

W = Waiver possible, * « bracketing » possible si condition de formulation

Microparticules GR

dose	À jeun	Avec alimentation	Doses multiples
40 mg	✓	✓	
20 mg	W	W	
10 mg	W	W	

W = Waiver possible si même particules

Bio Waiver pour autre dosage

- Pharmacocinétique linéaire
- Même composition entre les dosages :
qualitative quantitative: homotétie ou sinon $< 5\%$ SA/formulation
- In vitro dissolution confirmant les résultats
- Même site de production, matériel, processus
- Attention à certains excipients : sucre alcool, tensioactifs etc...

Approche « Bracketing »

- Possible : test des formulations ou dosages les plus extrêmes
- Mais attention au rapport
 - Actif/excipients
 - Actif/masse finale

Effet repas

- Obligatoire mais regarder avant tout le RCP
- Si les formulations sont équivalentes dans les conditions du RCP mais pas dans les autres, discussion possible
- Repas “high fat meal” sauf si spécificité prévues dans le RCP

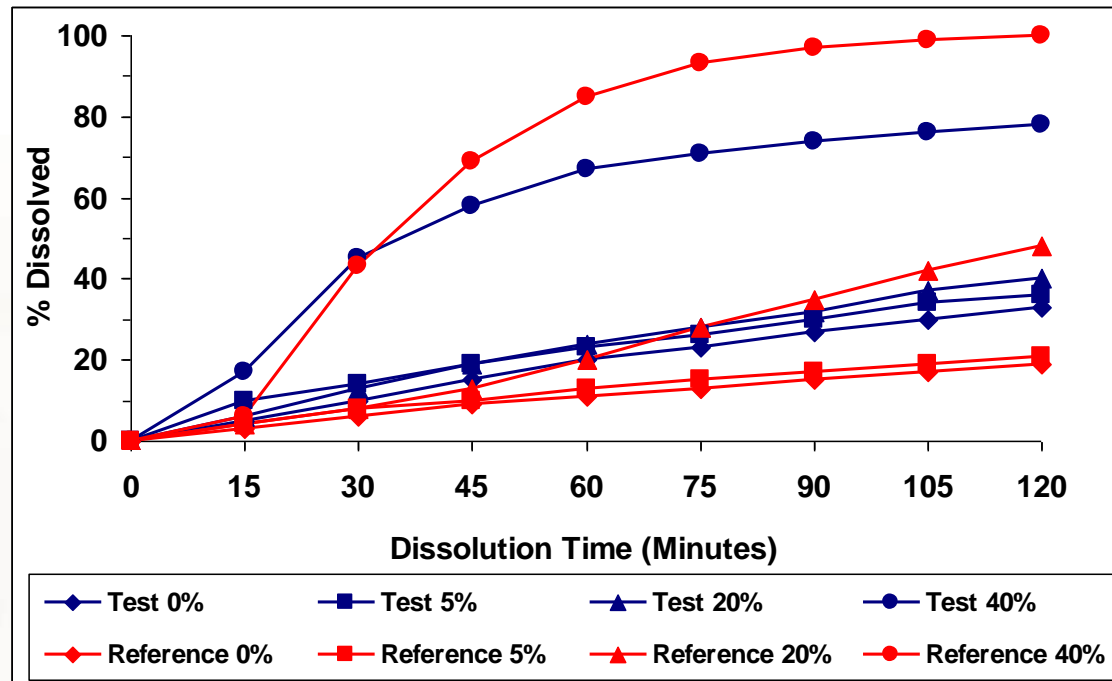
Repas

- Repas en 30 minutes maximum
- Riche en graisses:
 - 800-1000 kcal,
 - 50% matières grasses minimum,
 - 35% glucides,
 - 15% proteines
- Puis prise du medicament 30 minutes après début repas.

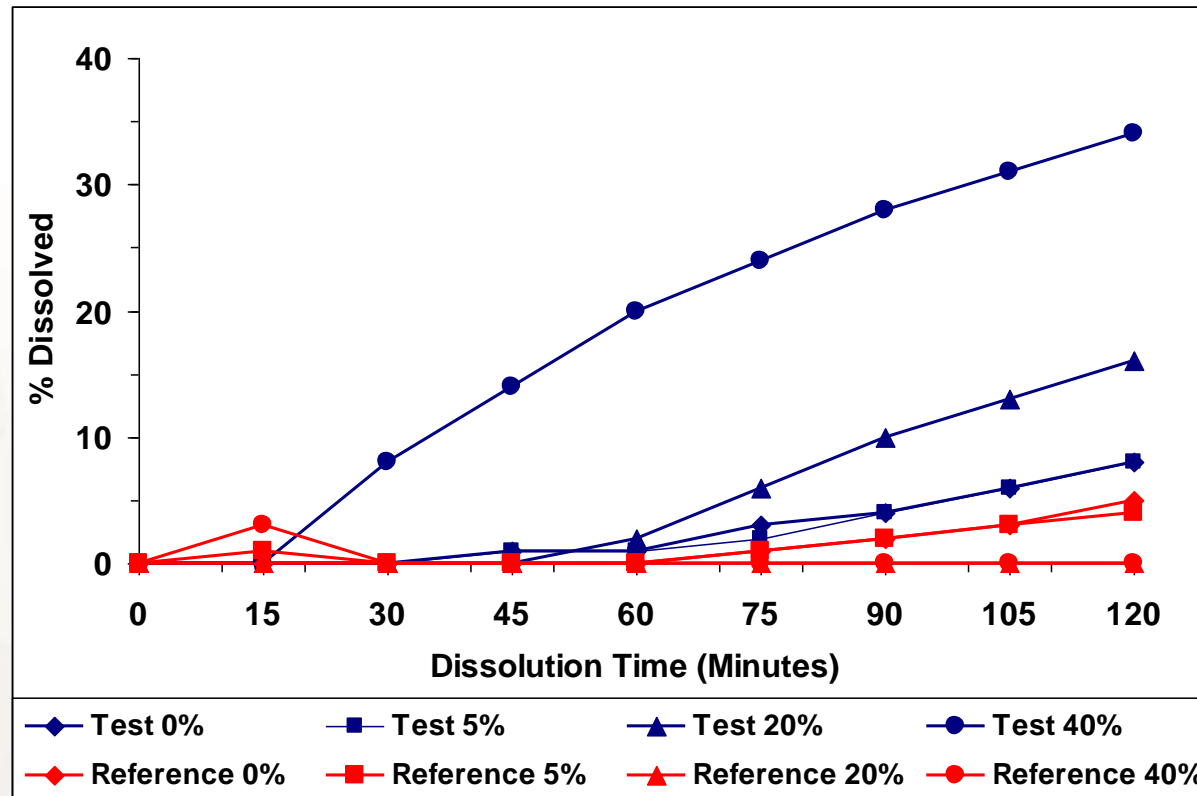
Effects de l'Alcool

- Voir la possibilité de “dose dumping”
- Test de dissolution = alcool dans le milieu (5, (10%), 20%, 40% fonction des pays ...)
- Ceci peut aussi être fonction de la classe comme les opioïdes
- Le générique doit être équivalent ou avoir un effet moindre

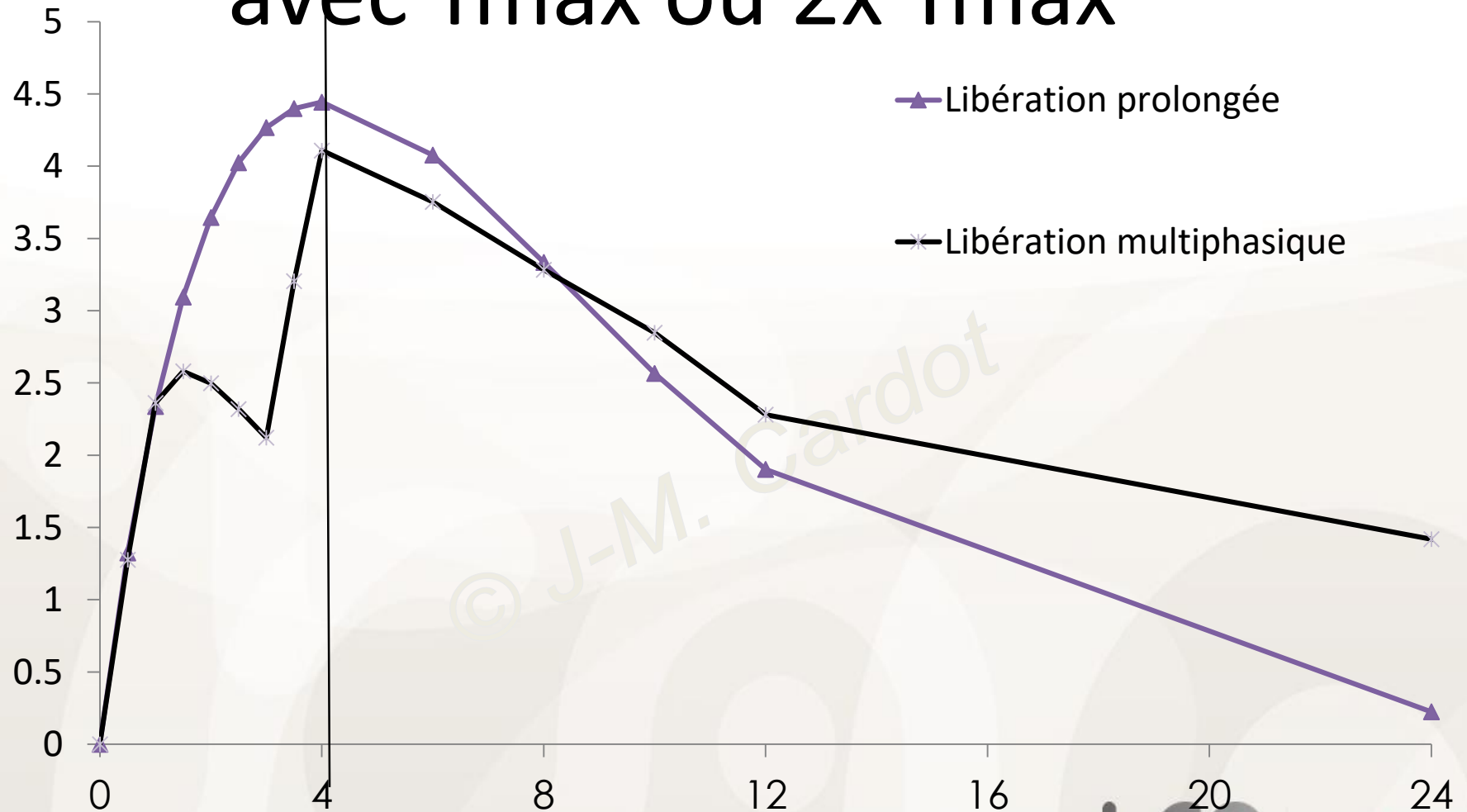
Exemple OK



Exemple pas bon



Multiphasique: AUC partielle => lien avec T_{max} ou $2 \times T_{max}$



« Apple Sauce study/sprinkle »

- En cas de broyage des formes pour mélange avec alimentation
- Pas demandée en Europe ... si BE démontré avec produit référence et pas de changement d'administration
- Si mis en suspension pour sonde gastrique faire test in vitro
- Aux USA demandé pour médicaments déconditionnés et broyés avant d'être mélangés à l'alimentation (gériatrie par exemple)

Conclusion

© J-M. Cardot

Plus complexe que LI

- Forme plus complexes
- Formes LP ayant plus de PA que les formes LI
- Doit sécuriser
 - L'absence de libération incontrôlé
 - La libération contrôlée du produit : retardée, lente, etc...