

Biodisponibilité et bioéquivalence

Au Canada, tous les médicaments génériques sont approuvés par Santé Canada et leur bioéquivalence au produit de référence canadien est démontrée^{1,2}. Les petites différences de biodisponibilité entre les produits génériques et les produits de marque déposée qui sont permises par les normes en matière de bioéquivalence ne sont pas susceptibles d'être cliniquement significatives.

Biodisponibilité

La biodisponibilité est une mesure de la vitesse et du taux auxquels un produit chimique ayant une action thérapeutique est absorbé dans la grande circulation à partir d'une préparation pharmaceutique et atteint le lieu d'action.

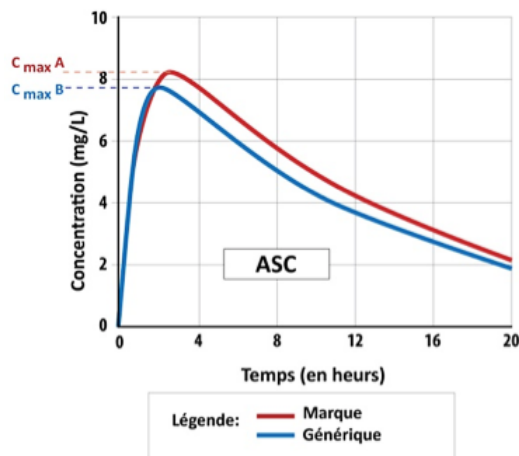
L'ingrédient actif de la plupart des médicaments pris par voie orale est libéré dans les voies gastro-intestinales et atteint son lieu d'action par la grande circulation. La concentration sanguine de l'ingrédient actif et/ou de ses métabolites actifs est donc un marqueur de la concentration au lieu d'action et une mesure valide de la biodisponibilité.

La courbe de la concentration sanguine en fonction du temps (obtenue par une série de mesures effectuées à divers moments) témoigne non seulement de la libération de l'ingrédient actif par la préparation pharmaceutique et de son absorption à partir des voies gastro-intestinales, mais aussi d'autres facteurs comme le métabolisme présystémique, la diffusion et l'élimination.

La biodisponibilité est évaluée au moyen de deux grands paramètres pharmacocinétiques (voir figure 1) :

- l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sanguine en fonction du temps
- la concentration sanguine maximale (C_{max}).

Figure 1 : Simulation d'une concentration de médicament par rapport à la courbe du temps pour deux médicaments



C_{max} concentration maximale;
(ASC) surface totale de l'aire sous la courbe de la concentration

Bioéquivalence

Quand deux médicaments sont bioéquivalents, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les deux pour ce qui est de la biodisponibilité.

« Les normes de bioéquivalence utilisées au Canada existent depuis 20 ans et sont parmi les plus strictes au monde. »

— Eugenia Palylyk-Colwell, B. Sc. Pharm., Ph. D.; membre du Comité consultatif scientifique sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, Santé Canada

Bien qu'on parle surtout de bioéquivalence dans le contexte des médicaments génériques, il ne faut pas oublier que des médicaments de marque déposée font aussi l'objet d'études de bioéquivalence dans certaines situations, dont les suivantes :

- dans le cas des nouveaux médicaments, pour comparer les préparations utilisées au cours des premiers et des derniers essais cliniques ou les préparations utilisées au cours des essais cliniques et le produit commercialisé
- quand la préparation d'un médicament de marque déposée est modifiée après son approbation (par exemple modification d'un de ses excipients [ingrédients inactifs] ou plus).

Les études de bioéquivalence sont des marqueurs de substitution des données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques, car il n'est normalement pas nécessaire de refaire des essais cliniques sur les produits génériques. Pour les médicaments pris par voie orale, on s'entend pour dire que si la concentration sanguine de l'ingrédient actif du médicament générique et du médicament de marque déposée est la même, la concentration au lieu d'action, et donc l'innocuité et l'efficacité, sont aussi les mêmes. Pour les autres formes galéniques (p. ex. médicaments en inhalation, topiques ou administrés par voie parentérale), on peut démontrer la bioéquivalence au moyen d'études comparatives (p. ex. études pharmacodynamiques comparatives et comparaison des propriétés pharmaceutiques), effectuées en plus ou au lieu d'études de biodisponibilité comparatives, pour confirmer l'innocuité et l'efficacité du produit générique.

Critères d'acceptation de la bioéquivalence

Au Canada, les normes de bioéquivalence s'appuient sur des normes et critères mondialement reconnus et sont parmi les plus strictes au monde. Les scientifiques de Santé Canada collaborent étroitement avec un comité d'experts composé de scientifiques, médecins et pharmaciens de toutes les régions du Canada pour assurer le respect et la mise à jour des normes.

Pour les médicaments pris par voie orale, la bioéquivalence est déterminée en comparant la biodisponibilité relative du médicament de marque déposée à celle du médicament générique.

Il ne doit pas y avoir une différence de plus de 20 % entre un produit générique et un produit de marque déposée pour ce qui est l'ASC et de la C_{max} . Ce taux est fondé sur un consensus international voulant que les différences de moins de 20 % ne soient pas cliniquement significatives. Pour établir la bioéquivalence d'un médicament générique, son ASC et sa C_{max} sont comparées à celles du médicament de marque déposée (voir figure 1).

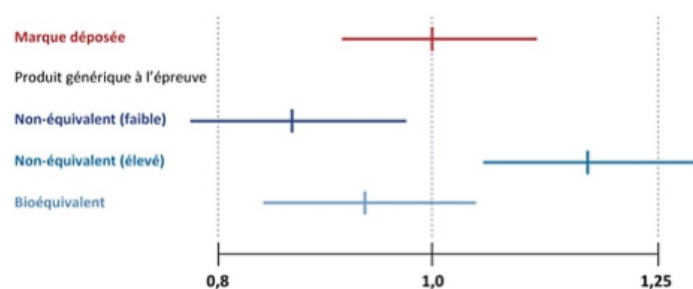
La bioéquivalence est fondée sur une comparaison des rapports : pour chacune des variables pharmacocinétiques, le rapport entre le médicament générique et le médicament de marque déposée ne doit pas être de plus de 8:10. Voici comment on définit l'écart pour les intervalles de confiance :

- $8/10 = 0,8$ (limite inférieure de 80 %)
- $10/8 = 1,25$ (limite supérieure de 125 %).

Le rapport de la C_{max} et l'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport de l'ASC doivent être d'entre 0,8 et 1,25 (voir figure 2). Par conséquent, la bioéquivalence est fondée sur des rapports, la valeur nominale de l'équivalence étant de 1 (ou 100 %), et non sur des différences entre des valeurs absolues.

Figure 2 : Test de bioéquivalence

Critères : intervalle de confiance de 90% du rapport moyen de l'aire sous la courbe, se situe dans une fourchette entre 0,80 et 1,25 de la marque déposée



En pratique, pour qu'un produit générique soit jugé bioéquivalent, le rapport entre les valeurs moyennes doit être de près de 100 % pour que les limites supérieures et inférieures se trouvent dans l'écart accepté. Si le rapport obtenu est plus près de 80 % ou de 125 %, il faut que les données soient très près de la moyenne ou égales à la moyenne pour que les intervalles de confiance de 90 % du rapport soient dans l'écart de 80 à 125 % nécessaire à la démonstration de la bioéquivalence³.

Les critères ci-dessus s'appliquent aux médicaments génériques et, dans les situations mentionnées ci-dessus, aux nouvelles préparations de médicaments de marque déposée.

Évaluation de la bioéquivalence dans une population « normale et en bonne santé »

Dans le cadre du développement d'un médicament de marque déposée, il faut obtenir des données probantes sur ses propriétés pharmacocinétiques, son efficacité et son innocuité tant chez des volontaires en bonne santé que dans la population de patients ciblée. Cependant, les études de bioéquivalence ne sont normalement menées qu'auprès de volontaires en bonne santé afin de réduire la variabilité non attribuable aux différences entre les produits.

On pourrait donc se demander si un médicament générique produirait des effets différents dans la population de patients ciblée, compte tenu de facteurs comme les troubles comorbides et les médicaments de prescription concomitants et de facteurs physiologiques comme les différences relatives au métabolisme de premier passage, au pH gastrique et à la flore bactérienne⁴.

D'un point de vue scientifique, il n'y a pas de raison de supposer que des différences relatives au métabolisme pouvant modifier le devenir plasmatique de l'ingrédient actif d'un médicament de marque déposée ne modifieront pas de la même façon le devenir plasmatique du même ingrédient actif d'un médicament générique.

Les études de bioéquivalence sont en général des études croisées, dans lesquelles chaque sujet agit comme son propre témoin. On considère que ce modèle (chez des volontaires en bonne santé) convient pour faire ressortir les différences entre deux préparations. Les résultats obtenus peuvent être appliqués par extrapolation aux populations chez lesquelles le produit de référence est approuvé (p. ex. personnes âgées, enfants et insuffisants rénaux ou hépatiques).

Effet possible des excipients sur les études de bioéquivalence

Les études de bioéquivalence portent en général sur des doses uniques d'un médicament. Il est en théorie possible que les excipients que contient une préparation générique (agents de conservation, correcteurs d'acidité, épaississants, etc.) modifient l'absorption et le métabolisme à l'état d'équilibre, mais pas après une dose unique⁵. Ces différences sont toutefois très peu probables et seraient normalement mises en évidence au cours de l'étude de bioéquivalence.

Toute différence pouvant exister est négligeable comparativement à la variabilité des conditions dans les voies gastro-intestinales et de son effet sur l'absorption.

Médicaments à dose critique⁶

Au Canada, quelques médicaments sont classés comme des « médicaments à dose critique ». Ces médicaments sont très toxiques ou ont une marge thérapeutique étroite. La cyclosporine, la digoxine,

le flécaïnide, le lithium, la phénytoïne, le sirolimus, le tacrolimus, la théophylline et la warfarine sont des exemples de médicaments à dose critique. Pour ces médicaments, les normes de bioéquivalence de Santé Canada sont différentes.

- L'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport de l'ASC est plus étroit (de 90 % à 112 %).
- Les limites de l'intervalle de confiance de 90 % pour la C_{max} sont de 80 % et 125 %.
- Il est parfois nécessaire de mener des études à l'état d'équilibre (plutôt que sur une dose unique, comme avec d'autres médicaments). Le cas échéant, les limites de l'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport C_{min} sont de 80 % et 125 %.
- Il est parfois nécessaire de mener des études auprès de patients plutôt que de volontaires en bonne santé. Le cas échéant, la population à l'étude doit être aussi homogène que possible.
- Les études doivent être menées tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun (avec d'autres médicaments, les études ne sont menées qu'à jeun).

Références

1. Santé Canada [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 28 nov. 2011. Biodisponibilité et bioéquivalence; 24 septembre 2009 [cité le 1er décembre 2011]. Accessible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/index-fra.php>
2. Santé Canada [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 28 nov. 2011. Innocuité et efficacité des médicaments génériques; 15 déc. 2006 [cité le 1er décembre 2011]. Accessible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/med-gen-fra.php>
3. Birkett DJ. Aust Prescr [Internet]. 2003 [cité le 1er décembre 2011];26(4):85-7. Accessible à : <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/712.pdf>

4. Meredith P. Clin Ther. 2003 Nov;25(11):2875-90.
5. Besag FM. Drug Saf. 2000 Sep;23(3):173-82.
6. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Exigences en matière de bioéquivalence : Médicaments à dose critique [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 31 mai 2006. [cité le 1er décembre 2011]. Accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/critical_dose_critique-fra.pdf

Adapté avec l'autorisation de Bpac^{nz} Ltd., Medsafe et PHARMAC BPJ, special edition: generics [Internet]. Fraser T, Tilyard M, éditeurs. Dunedin, Nouvelle-Zélande : bpacnz Ltd; juillet 2009 (cité le 1er déc. 2011). Accessible à : http://www.pharmac.govt.nz/2009/08/25/bpjsse_generics_2009.pdf

Des questions ou commentaires au sujet de l'ACMTS ou de cet outil?



Pour en savoir plus :
acmts.ca



Pour nous joindre :
requests@cadth.ca



Suivez-nous sur Twitter :
[@ACMTS_CADTH](https://twitter.com/ACMTS_CADTH)



Abonnez-vous à notre Cyberalerte et à notre bulletin Nouveautés à l'ACMTS : cadth.ca/fr/abonnez-vous

AVERTISSEMENT

L'information présentée ici a pour but d'éclairer la prise de décisions des décideurs en soins de santé, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en oeuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu, elle décline toute responsabilité à cet égard. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans ce document. L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les points de vue qui y paraissent ne représentent pas forcément l'opinion de nos bailleurs de fonds.

Ce document peut être reproduit à des fins non commerciales à la condition que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

À propos de l'ACMTS

L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments, des dispositifs médicaux et des procédures cliniques au sein de notre système de santé.

L'ACMTS reçoit du financement des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception du Québec.