

Levothyrox[®] Nouvelles et anciennes formulations: sont-elles commutables pour des millions de patients?

Auteurs : Didier Concordet, Peggy Gandia, Jean-Louis Montastruc, Alain Bousquet-Mélou, Peter Lees, Aude Ferran, Pierre-Louis Toutain

En France, plus de 2,5 millions de patients sont actuellement traités à la lévothyroxine, principalement sous la forme du produit commercialisé Levothyrox[®]. En mars 2017, à la demande des autorités françaises, une nouvelle formulation de Levothyrox[®] sous licence, dans le but d'éviter les problèmes de stabilité de l'ancienne formulation. Avant de lancer cette nouvelle formulation, un essai de bioéquivalence moyen, basé sur les directives recommandées par l'Union européenne, avait été réalisé. La justification implicite était l'hypothèse que les deux produits, étant bioéquivalents, seraient également permutable, permettant de remplacer le nouveau par l'ancien par la nouvelle formulation, évitant ainsi la nécessité d'un étalonnage individuel du schéma posologique de la thyroxine, en utilisant le niveau d'hormone stimulant la thyroïde comme point final, tel que requis pour un nouveau patient au début du traitement. Malgré le fait que les deux formulations se sont révélées bioéquivalentes, des effets indésirables du médicament ont été rapportés chez plusieurs milliers de patients après la prise de la nouvelle formulation. Dans ce papier d'opinion, nous rapportons que plus de 50% des volontaires en bonne santé inscrits à un essai réglementaire de bioéquivalence moyen réussi étaient en dehors de la plage de bioéquivalence a priori. Par conséquent, nous nous interrogeons sur l'aptitude d'un essai de bioéquivalence moyen à garantir la commutabilité, chez les patients, des nouvelles et anciennes formulations de lévothyroxine. Nous proposons en outre une analyse de ce problème en utilisant le cadre conceptuel de la bioéquivalence individuelle. Cela implique d'étudier la biodisponibilité des deux formulations chez un sujet, en comparant non seulement les moyennes de la population (établies par la bioéquivalence moyenne), mais également en évaluant deux termes de variance, à savoir la variance intra-sujet et l'estimation de la variance sujet par formulation. interaction. Une variabilité plus élevée au sein des individus pour la nouvelle formulation amènerait à reconsidérer le caractère approprié de la nouvelle formulation. Alternativement, une éventuelle interaction sujet par formulation permettrait de juger de la capacité, ou non, des médecins à prendre en charge efficacement les patients pendant la transition de l'ancienne formulation à la nouvelle.

Une nouvelle formulation de Levothyrox[®] a été lancée en France pour remplacer une formulation existante, qui n'est plus commercialisée, et il est prévu que cette nouvelle formulation sera également commercialisée prochainement dans tous les pays de l'Union européenne. prescrit à plusieurs millions de patients supplémentaires.

Peu de temps après cette substitution obligatoire, des effets indésirables du médicament ont été signalés au réseau français de centres de pharmacovigilance, impliquant plusieurs milliers de patients.

Il a été démontré que plus de 50% des 204 volontaires en bonne santé, qui avaient participé à un essai réussi de bioéquivalence réglementaire moyenne dans l'Union européenne, étaient en réalité en dehors de la plage de bioéquivalence a priori.

Il est suggéré que le cadre conceptuel approprié pour documenter la commutabilité entre l'ancienne et la nouvelle formulation de Levothyrox[®] est la bioéquivalence individuelle.

1 introduction

En France, plus de 2,5 millions de patients reçoivent un traitement par lévothyroxine [1] et la plupart reçoivent le produit Levothyrox[®]. En mars 2017, Merck Serono, la filiale française de la société pharmaceutique allemande Merck KGaA, a lancé une nouvelle formulation de Levothyrox[®]. Il est prévu que cette nouvelle formulation sera bientôt commercialisée dans 21 pays de l'Union européenne (UE) [2]. Bien que les deux formulations se soient révélées

bioéquivalentes, plusieurs milliers de patients ont signalé des effets indésirables du médicament (EIM) à la suite de ce remplacement [3]. Dans cet article d'opinion, nous rapportons que plus de 50% des volontaires sains, inclus dans une étude démontrant la bioéquivalence moyenne (ABE), étaient en réalité en dehors de la plage de bioéquivalence a priori. Nous nous interrogeons donc sur l'aptitude d'un essai ABE à garantir la commutabilité, chez un patient, des formulations anciennes et nouvelles de lévothyroxine.

La mise au point d'une nouvelle formulation de Levothyrox[®] (ci-après dénommée Levothyrox[®] NF) avait deux objectifs ; améliorer la stabilité pharmaceutique et assurer une spécification d'activité sur une durée de conservation d'au moins 18 mois. Le médicament actif (L- thyroxine synthétique , lévothyroxine ou L-T4) était le même que dans la formulation d'origine (ci-après nommé Levothyrox[®] OF). Les excipients seulement ont été changés, le lactose étant remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, qui ont tous deux été revendiqués par les autorités françaises en tant qu'excipients non reconnus pour leur effet notoire sur la dose administrée de Levothyrox[®] NF [4]. Après cette substitution et plus de 13 mois de commercialisation de la nouvelle formulation (du 27 mars 2017 au 17 avril 2018), pas moins de 31 411 patients avaient déclaré des effets indésirables au réseau français de centres de pharmacovigilance, après le passage de l'ancienne à la nouvelle Levothyrox[®] formulation; ce nombre représente environ 1,43% des patients traités par Levothyrox[®] NF [3]. La plupart des effets indésirables sont survenus peu de temps après ce changement imposé et la revue officielle de pharmacovigilance a rapporté que, pour 1745 patients dont l'état thyroïdien était documenté avant et après le changement de formule, 23% étaient des cas d'hypothyroïdie, 10% d'hyperthyroïdie, 67% étaient normaux. statut d'hormone stimulant la thyroïde [1].

L'organisme français de réglementation a conclu qu'il n'était pas possible, à partir de l'analyse de leurs données, de suggérer une hypothèse permettant de prendre en compte ces effets indésirables. La possibilité de bio-inéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formulation a été exclue, à la suite d'une vaste étude pharmacocinétique comparant les formulations [5]. Cette conclusion reposait sur l'intervalle de confiance de 90% de la concentration plasmatique de l'aire sous la courbe (ASC), qui est une mesure de l'exposition interne dans les limites réglementaires européennes prédéfinies de 90,00 à 111,11%, indiquée ci-après comme une limite de 0,9 à 1,11. .

2 Précisément Qu'est-ce qui est indiqué par un essai de bioéquivalence dans l'Union européenne ou la US Food and Drug Administration?

Il est important de reconnaître qu'un essai de bioéquivalence (BE), mené auprès de volontaires sains conformément à la directive révisée de l'UE 2010 [6] et à la directive correspondante de la US Food and Drug Administration (FDA) [7], ne garantit pas que chaque individu patient dans la population cible, qui passe d'une formulation de référence (R) plus ancienne à une nouvelle formulation de test (T), sera exposé de la même manière à la lévothyroxine, et ce n'est pas son intention. Dans la synthèse des commentaires reçus sur le projet de directive de l'UE sur les BE (BE) [8], on peut lire le commentaire suivant des parties prenantes *« Le projet de directive ne traite que de la bioéquivalence moyenne. Les approches de bioéquivalence de population et individuelle ne sont mentionnées nulle part; par conséquent, il n'est pas clair si ces approches sont acceptables »*. La réponse succincte mais non informative de l'Agence européenne des médicaments était la suivante: *« L'approche de la bioéquivalence moyenne est la méthode recommandée pour établir la bioéquivalence »*. Dans leurs commentaires sur la révision de 2010 de la directive de l'UE, Morais et Lobato [9] a attiré l'attention sur le changement conceptuel des directives de l'Agence européenne des médicaments entre la directive de l'UE précédente et celle de 2010 sur l'UE révisée, avec le remplacement de la directive à orientation clinique par une directive axée sur le contrôle de la qualité. Cela explique pourquoi la notion de « similitude essentielle », qui servait de base à la comparabilité de deux médicaments pour étayer leur interchangeabilité en utilisation clinique, a été supprimée en raison de l'absence d'une base juridique solide. A l' inverse, l'adoption d'une *« qualité - comme »* approche implique *« moins le recours à un jugement fondé sur*

des considérations cliniques» [9]. Le nouvel objectif est de faire en sorte que les différences de formulation puissent être détectées car «les paramètres pharmacocinétiques tels que l'ASC et la Cmax sont plus sensibles aux différences de formulation et de procédé de fabrication qu'aux paramètres cliniques» [9]. Cette nouvelle position de l'UE est juridiquement plus justifiable que les recommandations précédentes, mais elle considère implicitement que les sujets en bonne santé participant à un essai ABE sont équivalents à des colonnes chromatographiques homogènes «au pas», plutôt que représentatifs d'une future population de patients hétérogène et ciblée.

3 La substitution de formulation est soumise à une réglementation nationale et n'est pas traitée par les directives de l'Union européenne.

La possibilité de changer de formulation pour prendre en charge la substitution d'un produit à un autre est un principe scientifique non traité dans les directives de l'UE (voir ci-dessous). La politique de substitution est une question nationale et non réglementée par l'UE [6]. En revanche, aux États-Unis, le concept de bioéquivalence individuelle (IBE) et ses avantages comparés à ABE ont fait l'objet de recherches approfondies [10, 11, 12]. Il faut comprendre que le but des études ABE est uniquement de comparer les moyennes de population entre *T* et *R* ainsi que de veiller à ce que les AUC moyennes (médianes) des deux formulations soient suffisamment proches pour garantir que leur rapport est contenu dans les limites réglementaires acceptables prédéfinies. La bioéquivalence moyenne est généralement utilisée dans l'approbation préalable à la commercialisation de nouvelles formulations génériques. Cependant, Levothyrox[®] NF n'est pas une nouvelle formulation générique proposée comme *alternative* possible à Levothyrox[®] OF pour un nouveau patient. Il s'agit d'une nouvelle formulation destinée à *remplacer* Levothyrox[®] OF et le nombre de patients pour lesquels ce changement a été imposé en France entre mars et juin 2017 est estimé à 2 188 432 [3]. Par conséquent, la question clé qui aurait dû être abordée avant la commercialisation de Levothyrox[®] NF est la suivante: un patient déjà traité avec Levothyrox[®] OF peut-il être échangé de manière sûre et efficace de cette formulation qui n'est plus disponible à la nouvelle formulation? Une étude démontrant que l'EBA ne répond pas à cette question, c'est-à-dire que la démonstration de l'EBA entre Levothyrox[®] OF et Levothyrox[®] NF n'assure pas leur commutabilité.

4 Un cadre conceptuel approprié pour documenter la commutabilité entre deux formulations correspond à la bioéquivalence individuelle

Le concept sous-jacent à la commutabilité est que chaque patient a sa *propre fenêtre thérapeutique*, c'est-à-dire une gamme de concentrations plasmatiques offrant une efficacité et une sécurité appropriées. Si une modification de formulation est apportée, la nouvelle formulation doit assurer un profil d'exposition au médicament situé précisément dans cette *fenêtre thérapeutique individuelle*, garantissant ainsi une sécurité et une efficacité inchangées [12].

Pour la thyroxine, la fenêtre thérapeutique est étroite; il s'agit d'un médicament à index thérapeutique étroit [13], posologie pour laquelle chaque patient doit être titré avec soin. C'est ce qui est prévu, premièrement, par la disponibilité de plusieurs dosages de produits et, deuxièmement, par la réduction de l'intervalle d'acceptation classique du BE de 0,80 à 1,25 à 0,90 à 1,11.

Le cadre conceptuel approprié pour documenter la commutabilité est le BIE; Le but explicite est de documenter la commutabilité entre deux formulations. Le concept de BIE a été introduit il y a plus de 25 ans [14] pour remédier aux limites des essais ABE en ce qui concerne le problème de la commutabilité. Une étude du BIE compare l'exposition obtenue avec chaque formulation *chez chaque sujet*, garantissant ainsi que chaque individu répondra de manière similaire aux deux formulations. L'enquête sur le BIE nécessite de comparer la proximité de la distribution de la biodisponibilité entre *T* et *R* formulations en établissant non seulement des moyennes de population (comme pour ABE) mais également deux termes de variance, à savoir la variance intra-sujet et la variance estimant l'interaction sujet par formulation (pour plus de détails et des commentaires critiques, voir

[11 , 12 , 15]). Ce terme d'interaction documente dans quelle mesure les *différences* individuelles entre les formulations *T* et *R* sont similaires entre les sujets individuels. La FDA a signalé qu'une interaction est importante lorsque environ 10% ou plus des rapports R / T des individus sont en dehors de la plage prédéfinie de BE [12]. La bioéquivalence individuelle a été à la fois longuement discutée et contestée, puis finalement pas adoptée par les autorités de régulation. Il n'entre pas dans le cadre du présent document de discuter en détail des avantages et des inconvénients du BIE. Cependant, conclure simplement que le concept du BIE n'est pas pertinent sur le plan clinique car certains auteurs ou organisations considèrent qu'il n'existe aucune preuve d'échec de la FBA pour les génériques approuvés, tels que [16], n'est pas acceptable. Comparées à ABE, les études du BIE exigent des conceptions plus compliquées et plus coûteuses et sont associées à plusieurs problèmes de réglementation. Celles-ci incluent la définition du BIE, comment le mesurer et comment analyser les données (pour une analyse détaillée, voir une série de 13 articles publiés dans un numéro spécial de *Statistics in Medicine* en 2000, exprimant les avantages et les inconvénients [17]).

Nous partageons l'opinion du groupe de travail de la FDA sur la bioéquivalence des populations individuelles [12] selon laquelle l'interaction sujet par formulation, le terme de variance le plus critique à explorer pour la commutabilité, est très pertinente. Dans ce commentaire, il est proposé que le BE des deux formulations de Levothyrox[®], et plus particulièrement l'interaction sujet par formulation, permettant d'évaluer si le BIE est établi pour les formulations, mérite un examen plus approfondi.

5 Pour Levothyrox[®], plus de 50% des sujets inscrits à un grand essai de réglementation de la bioéquivalence moyen dans l'Union européenne se situaient en dehors de la plage de bioéquivalence a priori.

En raison des préoccupations du public et des médias et de la volonté des autorités réglementaires françaises d'assurer une transparence totale face à cette crise majeure de la santé publique, le dossier BE, y compris ses données brutes, a été rendu public: il peut être téléchargé à l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [18]. Le dossier fournissait des données sur le L-T4, ci-après nommé T4. Les profils concentration-temps T4 de 204 personnes en bonne santé, pour les anciennes et les nouvelles formulations, ont été récupérés. Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration (base) et régulièrement jusqu'à 72 h après l'administration. Pour les profils de concentration en fonction du temps de chaque sujet, l'ASC a été calculée par des méthodes trapézoïdales. Selon les lignes directrices de 2010 de l'Agence européenne des médicaments, "Si la substance à l'étude est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué à l'aide d'une correction de base afin que les paramètres pharmacocinétiques calculés se rapportent aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement" [6]. Dans notre analyse, l'ASC ajustée en base, obtenue en soustrayant la concentration de base de chaque concentration après l'administration, et l'ASC non ajustée ont été calculées pour prendre en compte l'exposition globale à la T4 lors de l'évaluation du BIE. Il est rationnel de reconnaître, du point de vue du patient, que cette exposition globale est cliniquement pertinente.

Le plan expérimental était un croisement 2×2 . La séquence d'administration des formulations à chaque individu n'étant pas rapportée dans le dossier public, des effets de période ou de séquence possibles n'ont pas été pris en compte dans notre analyse. Cependant, pour chaque sujet, les ratios d'exposition AUC_{new} / AUC_{old} (ci-après dénommé IER) étaient calculables pour les concentrations de T4 ajustées et non ajustées. Cela présente un intérêt pour la documentation du BIE car, comme indiqué ci-dessus, la proportion de sujets extérieurs à l'intervalle a priori BE (ici 0,90 à 1,11) est directement liée au terme de variance mesurant l'interaction sujet par formulation. Cette variance peut, dans certaines conditions, être estimée à partir de l'écart type des différences de formulation moyennes individuelles sur une échelle logarithmique (voir [12] pour explication et [19] pour démonstration). Par exemple, en supposant que le rapport des moyennes T / R globales soit égal à 1 (comme c'est le cas pour Levothyrox[®]) et en

supposant une distribution normale bivariée pour la distribution inter-sujet, la proportion des rapports individuels T / R en dehors du BE a priori l'intervalle de 0,80 à 1,25 est de 13,7% pour un écart-type de 0,15 pour l'interaction sujet par formulation, 0,15 étant la valeur seuil sélectionnée par la FDA [12]. Les données et le script R utilisé pour effectuer le calcul et les détails de l'analyse des données, y compris la gestion des données manquantes, sont disponibles sous forme de complément d'information électronique sur le site Web de la revue.

Les individus ont ensuite été classés en cinq groupes, correspondant respectivement à un REI dans l'un des intervalles suivants: 0-0,8, 0,8-0,9, 0,9 à 1,11, 1,11 à 1,25, 1,25-∞ (tableau 1). La figure 1 illustre les distributions de l'IER calculées pour T4 avec et sans ajustement pour la ligne de base.

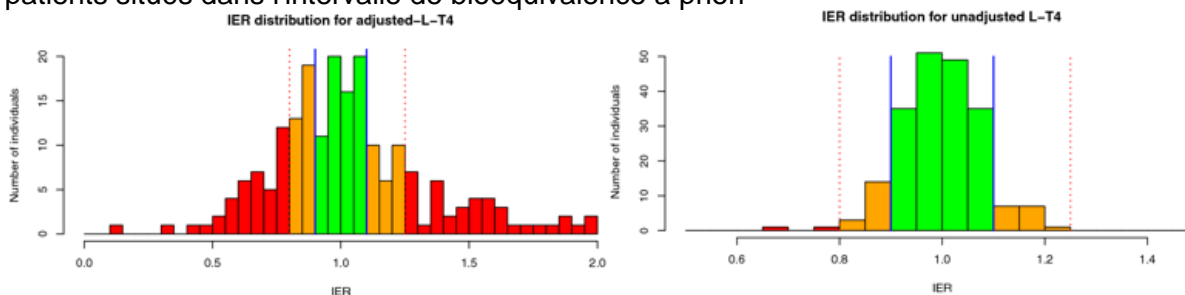
Tableau 1

Nombre d'individus de 204 sujets étudiés dans chaque classe de taux d'exposition individuel (IER)

Intervalles de classe	T4 non ajusté ^{un} ratio AUCnew / AUCold	Rapport T4 ^a AUCnew / AUCold ajusté à la ligne de base
<0.8	2 1,0 (0,1 à 3,5)	40 19,6 (14,4-25,7)
0,8–0,9	17 8,3 (4,9–13,0)	32 15,7 (11,0–21,4)
0.9-1.11 (intervalle réglementaire a priori)	170 83,3 (77,5–88,2)	67 32,8 (26,4–39,7)
1.11–1.25	15 7,4 (4,2–11,8)	26 12,7 (8,5–18,1)
> 1,25	0 0,0 (0-1,8)	39 19,1 (14,0-25,2)

Zone de l'ASC sous la courbe

^a Pour le T4 corrigé en base et le T4 non ajusté, le nombre et le pourcentage d'individus parmi les 204 sujets étudiés dans chaque classe d'IER (AUCnew / AUCold) et l'intervalle de confiance correspondant à 95% (Clopper – Pearson) sont fournis. Il est à noter que moins de 50% des sujets se situaient dans l'intervalle de bioéquivalence a priori de 0,9 à 1,11, lorsque l'ASC ajustée en fonction de la réglementation était prise en compte, alors que l'ASC non ajustée fournissait des résultats plus homogènes du rapport IER, avec environ 83% des patients situés dans l'intervalle de bioéquivalence a priori



Distribution du rapport d'exposition individuel (IER) [zone sous la courbe nouvelle / zone sous la courbe ancienne] obtenue avec les concentrations plasmatiques de T4 ajustées à la ligne de base (panneau de gauche) et de T4 non ajustées (panneau de droite). Les lignes droites verticales bleues représentent les limites prédéfinies acceptables, à savoir 0,9 et 1,11. Un individu avec un IER dans ces limites a une variation d'exposition observée inférieure à 10% lors du passage de l'ancienne formulation à la nouvelle formulation. Les

lignes droites verticales en pointillés rouges, 0,8 et 1,25, sont respectivement les limites au-dessous et au-dessus desquelles la variation d'exposition est supérieure à 20% lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formulation.

Pour le ratio ajusté à la valeur de base (Fig. 1, panneau de gauche; tableau 1), moins de 50% des sujets (32,8%) se situaient dans l'intervalle a priori BE compris entre 0,9 et 1,11, avec un pourcentage attendu avec un intervalle de confiance de 95%. intervalle de 26,4 à 39,7. Le pourcentage correspondant pour l'IER non ajusté (Fig. 1, panneau de droite; tableau 1) était de 83,3%, avec un intervalle de confiance à 95% de 77,5 à 88,2.

Dans le dossier, l'EBA a été établi sur l'AUC ajustée de zéro à 72 h et, même si une nouvelle analyse statistique de l'ensemble de données n'avait pas été possible, en raison d'un manque d'informations publiques sur la conception de l'essai, il est reconnu que l'essai [5] et les analyses ont été effectués de manière professionnelle conformément aux lignes directrices de l'UE en vigueur. Cependant, il est proposé que le BIE, axé sur la variabilité intra-individuelle, ainsi que sur une éventuelle interaction sujet par formulation, mérite d'être pris en compte.

Le protocole expérimental publié [5] n'était pas prévu pour l'analyse statistique d'un BIE et le présent rapport ne prétend pas, avec protection statistique, que les deux formulations ne sont pas commutables. Néanmoins, la représentation graphique du rapport d'observation observé met en évidence un « *signal d'alerte* » nécessitant un examen pour deux raisons. Premièrement, moins de 50% des sujets se situent dans l'intervalle BE a priori compris entre 0,90 et 1,11 lorsque (conformément à la recommandation de l'UE) la CSC ajustée en fonction de la base est prise en compte. Deuxièmement, il y a une conclusion apparemment plus favorable lorsque l'on tient compte de l'ASC non ajustée. Bien que cette analyse des données ne soit pas recommandée par les lignes directrices de l'UE, elle constitue un élément important à prendre en compte lors de l'examen de la pertinence du BIE. En effet, chez les sujets en bonne santé participant à cet essai et ayant une fonction thyroïdienne normale, la T4 administrée a probablement déclenché une rétroaction négative sur la sécrétion de T4 endogène, avec un effet tampon sur la concentration plasmatique de T4, entraînant ainsi une dispersion de l'IER inférieure à celle obtenue lorsque l'AUC ajustée est considérée. Axiomatiquement, on peut supposer que de tels ajustements physiologiques rapides seront moins efficaces, voire absents, dans la population clinique ciblée, ces patients présentant une fonction thyroïdienne réduite ou totale. Dans ce cas, ce sont les effets indésirables qui ont déclenché l'ajustement posologique requis pour assurer un statut euthyroïdien individuel. Par conséquent, il est opportun d'utiliser des sujets euthyroïdiens en bonne santé pour évaluer le BE sous Levothyrox.[®] formulations est discutable.

6 Étant donné que plus de 50% des personnes se situaient en dehors de la plage de bioéquivalence A priori, l'existence d'une interaction sujet par formulation n'est pas improbable

Le fait que plus de 50% des individus se situent en dehors de la plage a priori BE suggère l'existence d'une interaction sujet par formulation, comme cela a été rapporté pour plusieurs médicaments (pour une revue récente, voir [20]). En effet, de telles découvertes ont déjà été rapportées pour la thyroxine. Il a été démontré que l'importance de l'influence du pH sur la pharmacocinétique de la lévothyroxine dépend de la formulation et que deux formulations considérées comme étant BE chez des volontaires sains à jeun peuvent ne pas être nécessairement BE chez les patients présentant une altération du pH gastrique [21]. Le degré d'absorption d'une formulation liquide de T4 n'a pas été modifié par les inhibiteurs de la pompe à protons [22]. De même, les formulations liquides de T4 sont plus efficaces que les comprimés chez les patients atteints de malabsorption recevant la T4, soit pour le remplacer, soit pour le traitement suppressif, alors qu'il n'existait aucune différence significative chez les patients en l'absence de malabsorption [23]. Ces rapports de la littérature indiquent qu'il existe des situations cliniques dans lesquelles l'établissement d'une équivalence pour la thyroxine chez des volontaires en bonne santé peut ne pas se traduire

sans équivoque par une équivalence chez tous les patients. Ils illustrent les préoccupations potentielles de nombreux patients traités par Levothyrox[®] NF.

7 La formulation nouvelle, mais pas l'ancienne, de Levothyrox[®] contient du mannitol, un excipient considéré comme étant essentiel pour des médicaments tels que la lévothyroxine ayant une faible perméabilité.

Une interaction sujet par formulation peut survenir lorsqu'un sous-groupe de sujets ou des sujets individuels présentent des profils pharmacocinétiques différents pour une formulation *Tou R* par rapport au reste de la population inscrite à un essai BE [19]. Mécaniquement, il est attribuable à certaines caractéristiques de cette sous-population entraînant une modification de l'absorption du médicament. La lévothyroxine est classée dans la classification biopharmaceutique en tant que substance de la classe III, c'est-à-dire qu'elle présente une solubilité élevée mais une faible perméabilité [24]. La nouvelle formulation de Levothyrox[®], mais pas l'ancienne, contient du mannitol, un excipient osmotique considéré comme critique [25], en particulier pour les médicaments de classe III (pour un aperçu général de l'impact des excipients osmotiquement actifs sur la biodisponibilité et le BE des médicaments de classe III du système de classification biopharmaceutique, voir [26]). En effet, les composés de faible perméabilité sont souvent sujets à une absorption dépendante du site, et leur biodisponibilité peut dépendre du temps de transit du tractus gastro-intestinal, qui peut être influencé par le mannitol. Par exemple, la biodisponibilité de l'H₂ antagoniste des récepteurs, la cimétidine, dans un comprimé à mâcher contenant 2,264 g de mannitol, a été réduite de 29% et ceci est dû à une réduction de petit temps de transit de l'intestin grêle de 20% [27]. L'ampleur de l'effet du mannitol a été établie en fonction de la dose dans une plage de 0,755 à 2,265 g [28]. Pour la nouvelle formulation de Levothyrox[®], la quantité de mannitol est d'environ 70 mg pour un comprimé de 100 mg [29] et un patient peut prendre deux comprimés. On ignore si une petite quantité de mannitol (environ 140 mg) peut avoir une incidence sur le temps de transit du petit intestin et donc être associée à une biodisponibilité réduite de la lévothyroxine. De plus, selon Chen et al. [26] La relation dose-réponse quantitative du mannitol sur l'absorption de la cimétidine / ranitidine ne peut pas être extrapolée à d'autres substances car, outre un effet osmotique, un excipient osmotiquement actif peut influencer sur le mécanisme d'absorption ou sur le site d'absorption. Pour le sorbitol, un isomère du mannitol, il a été rapporté que de très petites quantités (7, 50 ou 60 mg) peuvent affecter l'absorption du médicament et cet effet semble dépendre du sujet [30].

8 Commentaires de conclusion

En conclusion, une analyse statistique effectuée dans le cadre conceptuel du BIE aurait permis: 1) de documenter une variabilité intra-individuelle plus élevée possible pour la nouvelle formulation par rapport à l'ancienne formulation et, partant, de reconsidérer le développement de cette nouvelle formulation; en effet, il serait très difficile d'établir un calibrage individuel par sujet, en raison de la variabilité erratique quotidienne de la biodisponibilité, rendant ainsi moins informative la capacité d'un échantillon instantané d'estimer le niveau réel d'hormone stimulant la thyroïde; (2) la prise en compte d'une possible interaction sujet par formulation, permettant ainsi aux autorités de réglementation et aux cliniciens prescripteurs d'être mieux placés pour gérer et superviser systématiquement tous les patients lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formulation; et (3) anticiper ainsi un nouveau titrage possible pour les patients auxquels la nouvelle formulation a été imposée. Bioéquivalence moyenne nonobstant l'approche réglementaire recommandée par le BE, la nécessité d'explorer une éventuelle interaction sujet par formulation pour garantir la commutabilité entre les produits est justifiée, en particulier lorsque des millions de patients sont impliqués. Tel était le cas pour Concerta[®](méthylphénidate) et produits génériques associés; une analyse sujet par formulation pour chaque métrique de pharmacocinétique a été recommandée par la FDA en plus de l'établissement de l'EBA [31]. Une telle analyse est justifiée par des raisons de gestion optimale des risques, à la fois pour les millions de patients existants et pour les futurs patients de l'UE traités par carence thyroïdienne par un

médicament, pour lequel le remplacement d'un médicament ancien par une nouvelle formulation est connu depuis de nombreuses années. problématique au niveau international [[32](#)].

Le financement

Aucun financement externe n'a été utilisé pour la préparation de ce manuscrit.

Conflit d'intérêt

Didier Concordet, Peggy Gandia, Jean L. Montastruc, Alain Bousquet-Mélou, Peter Lees, Aude Ferran et Pierre L. Toutain déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels en rapport avec le contenu de ce manuscrit.