



وزارة الصحة  
+٠٤٤٧٧٠٠١١٠٠٠٠٠  
Ministère de la Santé



المملكة المغربية  
+٠٤٤٧٧٠٠١١٠٠٠٠٠  
ROYAUME DU MAROC



مديرية الأدوية والصيدلة  
DIRECTION DU MÉDICAMENT  
ET DE LA PHARMACIE

VERSION 1, SEPTEMBRE 2020

LIGNES DIRECTRICES SUR LA BIOÉQUIVALENCE DES MÉDICAMENTS AU MAROC

DIRECTION DU MÉDICAMENT ET DE LA PHARMACIE



**Direction du Médicament et de la Pharmacie**  
Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206 - Rabat Institut - Maroc

Tél. : +212 537 682 289  
+212 537 770 645  
Fax : +212 537 681 931

Site web : <http://dmp.sante.gov.ma>

# LIGNES DIRECTRICES SUR LA BIOÉQUIVALENCE DES MÉDICAMENTS AU MAROC

VERSION 1, SEPTEMBRE 2020

MS



مديرية الأدوية والصيدلة

DIRECTION DU MÉDICAMENT  
ET DE LA PHARMACIE

# LIGNES DIRECTRICES SUR LA BIOÉQUIVALENCE DES MÉDICAMENTS AU MAROC

VERSION 1, SEPTEMBRE 2020





« غير أن الوفاء بهذا الالتزام يتطلب توافر بعض الشروط الأساسية في النظام الصحي، من بينها: نهج سياسة دوائية بناءة تروم توفير الأدوية الأساسية، التي تعتمد عليها البرامج الصحية العمومية ذات الأولوية، وتشجيع التصنيع المحلي للأدوية الجنية، والمستلزمات الصحية ذات الجودة، من أجل تحقيق السيادة الدوائية »

مقتطف من الرسالة الملكية التي وجهها صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله للمشاركين في فعاليات الاحتفال باليوم العالمي للصحة لسنة 2019.

« Toutefois, pour honorer cet engagement, il convient de réunir certaines conditions fondamentales dans le système de santé. Parmi lesquelles figurent l'adoption d'une politique médicamenteuse pertinente, visant à garantir l'accès aux médicaments élémentaires dont dépendent les programmes prioritaires de santé publique, et l'encouragement de la production locale de médicaments génériques et de matériel médical de qualité, dans l'optique d'atteindre la souveraineté médicamenteuse » .

Extrait du Message adressé par SM le Roi Mohammed VI, que Dieu l'assiste aux participants à la célébration de la Journée Mondiale de la Santé, 2019





Le Ministère de la Santé est conscient de l'intérêt des médicaments génériques pour la réussite de la couverture médicale dans notre pays, ce qui permet d'apporter des économies considérables au système de santé et à ses usagers.

Afin de rassurer les prescripteurs, les pharmaciens d'officine et les consommateurs sur la qualité de tous les produits mis sur le marché Marocain, le Ministère de la Santé a étoffé son arsenal juridique par la publication d'un nouveau décret N° 6760 du 14 mars 2019 rendant obligatoire la bioéquivalence de tout médicament générique au médicament de référence.

Les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments constitueront pour les établissements pharmaceutiques industriels, une feuille de route pratique et plus explicite pour l'application de la réglementation en vigueur.

Le Ministère de la Santé a approuvé la version finale et recommande sa mise en œuvre par l'ensemble des acteurs du secteur pharmaceutique industriel

Ces lignes directrices ont été élaborées par un groupe de cadres de la Direction du Médicament et de la Pharmacie et ont fait l'objet de consultations auprès d'experts nationaux et internationaux ainsi qu'avec des organismes réglementaires reconnus. Je saisis cette occasion pour leur exprimer mes vifs remerciements.

Tous les efforts seront déployés pour encourager les investissements concernant l'agrément de nouveaux centres de bioéquivalence dans le but de mieux accompagner le secteur pharmaceutique pour l'enregistrement de nouveaux génériques.

Nous ne ménagerons aucun effort pour renforcer davantage notre collaboration avec l'industrie pharmaceutique, dans l'objectif de hisser notre pays au rang qui lui sied en matière de médicament.

Le patient marocain étant au centre de notre préoccupation, le Ministère de la Santé sera toujours présent et avec force pour jouer pleinement son rôle et accomplir sa mission de santé publique.



# TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS .....	9
GLOSSAIRE .....	10
<b>I</b> INTRODUCTION .....	14
<b>II</b> Cadre juridique .....	15
<b>III</b> Champ d'application .....	16
<b>IV</b> Cas d'exigence des études de bioéquivalence .....	16
<b>V</b> Cas de dispenses des études de bioéquivalence .....	18
<b>VI</b> Transposition industrielle latérale .....	26
<b>VII</b> Documentation concernant les études de bioéquivalence .....	31
<b>VIII</b> Conception et réalisation des études de bioéquivalence .....	32
<b>IX</b> Modification d'autorisation de mise sur le marché et bioéquivalence .....	48
<b>X</b> Renouvellement quinquennal de l'AMM et bioéquivalence .....	50
<b>XI</b> Références .....	50
<b>XII</b> Annexes .....	52
Annexe I .....	52
Annexe II .....	63
Annexe III .....	74
Annexe IV .....	96
Annexe V .....	131



# ABRÉVIATIONS

<b>ALAT</b>	Alanine Transaminase
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANOVA</b>	Analyses de Variance
<b>ASAT</b>	Aspartate Transaminase
<b>AUCO-∞</b>	Aire sous la courbe de concentration plasmatique, sérique et sanguine du moment zéro à l'infini
<b>AUCO-t</b>	Aire sous la courbe de concentration plasmatique, sérique et sanguine du moment zéro à un moment t, où t est le dernier point dans le temps avec une concentration mesurable.
<b>AUCt</b>	Aire sous la courbe pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre
<b>BCS</b>	Système de Classification des produits Biopharmaceutiques
<b>BPC</b>	Bonnes Pratiques Cliniques
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPL</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire
<b>CDF</b>	Combinaison à Dose Fixe
<b>CE</b>	Comité d'Ethique
<b>CIVIV</b>	Correlation In Vitro In Vivo
<b>Cmax</b>	Concentration plasmatique maximale
<b>Cmax(ss)</b>	Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CRF</b>	Case Report Form (cahier d'observation)
<b>CTD</b>	Commun Technical Document
<b>CV</b>	Coefficient de Variation
<b>DMP</b>	Direction du Médicament et de la Pharmacie
<b>DRC</b>	Direction de la Réglementation et du Contentieux
<b>EMA</b>	Agence Européenne des Médicaments
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>NFS</b>	Numération Formule Sanguine
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PE</b>	Pharmacopée Européenne
<b>SA</b>	Substance active
<b>Tmax</b>	Temps jusqu'à l'atteinte de Cmax
<b>US FDA</b>	United States Food and Drug Administration

# GLOSSAIRE

**Alternatif pharmaceutique** : Médicament contenant la même substance active qu'un autre médicament mais sous une forme chimique différente (sel, ester, etc.), ou contenant une dose différente ou présenté sous une autre forme pharmaceutique.

**AUC** : Aire sous la courbe/ surface sous la courbe représentant les concentrations de la substance active ou de ses métabolites dans un fluide biologique en fonction du temps. Habituellement calculée par la méthode des trapèzes. L'AUC est utilisée pour estimer la biodisponibilité. Il convient de distinguer les AUC partielles ( $0 \rightarrow t$ ) de l'AUC extrapolée à l'infini ( $0 \rightarrow \infty$ )

**Biodisponibilité** : La quantité et la vitesse avec lesquels la substance active ou un fragment actif est absorbé à partir d'une forme pharmaceutique et deviennent disponibles dans la circulation générale. La vitesse est appréciée à l'aide des paramètres  $C_{max}$  et  $T_{max}$  et la quantité à l'aide de l'AUC (ou de la quantité excrétée dans l'urine).

**Bioéquivalence** : L'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'une ou des substance(s) active(s), le cas échéant de son/ses métabolite(s), à partir de formes ayant une équivalence pharmaceutique, administrées à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

**Bioexonération** : Exemption (dispense) d'étude de bioéquivalence fondée sur une analyse des données de dissolution in vitro et qui n'est acceptée que dans des cas bien définis. Elle vaut pour les substances actives de classe 1 ou 3 (BCS), présentées sous une forme à libération immédiate, n'ayant pas d'index thérapeutique étroit, dont la dissolution dans des conditions prédéfinies est très rapide ( $>85\% < 15 \text{ min}$ ) ou rapide ( $> 85\% < 30 \text{ min}$ ) et dont les excipients pouvant interagir avec la biodisponibilité sont quantitativement et qualitativement identiques.

Elle peut être également demandée, après une étude de bioéquivalence menée généralement sur la dose la plus élevée, pour les doses les plus faibles si les produits ont une composition homothétique ou une formulation similaire, qu'ils sont produits par le même procédé de fabrication sur le même site et qu'ils ont même dissolution in vitro dans des conditions prédéfinies.

Elle peut être appliquée aux solutions si elles présentent la même concentration et une composition excipiendaire similaire.

Certains produits à application et action locales sont également susceptibles d'être exonérés d'études in vivo sous certaines conditions.

**CIVIV** : Relation entre certaines caractéristiques déterminées in vitro (en général dissolution in vitro) et le devenir in vivo (concentration plasmatique, cinétique d'absorption ou un paramètre pharmacocinétique). Elle s'exprime à l'aide d'une méthode mathématique et est applicable surtout aux formes à libération prolongée.

**$C_{max}$**  : Concentration maximale en substance active observée dans un fluide biologique après administration d'un médicament. Si elle est couplée à  $T_{max}$ , elle donne une idée de la vitesse d'absorption.

**C<sub>min</sub> ou C(τ)** : Concentration minimale observée ou concentration avant la prise suivante à l'état d'équilibre.

---

**Combinaison à Dose Fixe (CDF)** : Une association de deux ou plusieurs substances actives quel que soit la forme pharmaceutique et ce à un ratio fixe de doses.

---

**Corrélation de niveau A et de niveau C**: Il existe trois niveaux de corrélation, le niveau A qui met en relation la cinétique de dissolution in vitro et la cinétique d'absorption in vivo ; le niveau B reliant les moments statistiques calculés in vivo et in vitro et le niveau C mettant en relation certains paramètres de dissolution in vitro (par exemple, dissolution à un temps t, efficacité de dissolution) et certains paramètres pharmacocinétiques in vivo (exemples : C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC).

---

**Demi-vie** : Temps nécessaire pour que la quantité d'une substance, dans un système biologique, soit diminuée de moitié dans la partie terminale de l'élimination.

**Dissolution** : Correspond à la cinétique de dissolution, dans un appareil approprié, d'une substance active à partir d'un médicament (libération et dissolution). Il existe 2 types de dissolution : la dissolution libératoire en milieu CQ et les dissolutions utilisées dans le cadre des bioéquivalences usuellement à pH 1,2 ; 4, 5 et 6.8 en l'absence de surfactant ou de solvant.

**Duplication d'un dossier d'AMM**: Copie intégrale d'un dossier d'un médicament fabriqué dans le même site, ayant un même procédé de fabrication et même site de fabrication de la substance active.

---

**Équivalence thérapeutique** : Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées, selon les conditions requises (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou in vitro) montrent qu'après administration de la même dose, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes.

---

**Équivalence pharmaceutique** : Le produit test et le produit de référence sont dits équivalents pharmaceutiques, lorsqu'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) substance(s) active(s) sous la même forme et pour la même voie. Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique, car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.

---

**Forme pharmaceutique** : Mélange de substances médicamenteuses et d'excipients en quantités précises, définissant un produit donné.

---

**Forme pharmaceutique à libération modifiée** : Forme pharmaceutique pour laquelle les caractéristiques de libération du médicament dans le temps ou le lieu de libération ont été définies et diffèrent de celles des formes pharmaceutiques conventionnelles.

---

**Homothétie / proportionnalité de composition** : Formules dont la composition des divers dosages est qualitativement et quantitativement proportionnelle, le rapport entre les masses des substances actives, des divers excipients et la masse finale de la forme est le même quel que soit le dosage.

**Intervalle de confiance à 90 % :** Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable.

**Médicament générique d'un médicament de référence :** Le médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différentes formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique (comprimé, gélule, suspension).

**Médicament de référence :** Le médicament de référence avec lequel le médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en tant que médicament générique, est censé être interchangeable dans la pratique clinique. Le médicament de référence sera donc le médicament (princeps) commercialisé au Maroc ou à défaut dans un autre pays, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies sur la base d'un dossier d'enregistrement complet. L'utilisation d'un médicament de référence non commercialisé au Maroc devra être justifiée.

Si le médicament de référence n'est plus commercialisé ni au Maroc ni au niveau international, le Ministre de la santé, après avis d'un comité dont il fixe la composition et les modalités de fonctionnement, désigne le médicament de référence qui peut être utilisé pour la détermination de la bioéquivalence et ce, conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé relatives aux choix des comparateurs.

*NB : Pour toute modification ou une extension de gamme, le médicament de référence est celui commercialisé au Maroc ou à défaut dans un autre pays, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies sur la base d'un dossier d'enregistrement complet. L'utilisation d'un médicament de référence non commercialisé au Maroc devra être justifiée.*

**Milieu CQ :** Milieu de dissolution ayant pour but la libération des lots.

**Pathologies graves :** Les maladies graves mettant en jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une efficacité thérapeutique;

**Produits pharmaceutiques à haute variabilité (PPHV) :** Un produit pharmaceutique peut être considéré comme un PPHV si le coefficient de variation (CV) intra-sujets est supérieur à 30,0 %.

**Système de la classification Biopharmaceutique ou Biopharmaceutics Classification System (SBC ou BCS) :** Le Système de classification Biopharmaceutique est un cadre scientifique pour classer les substances actives (SA) en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament wet l'examen critique des excipients du médicament uniquement pour les formes à libération immédiate, le BCS permet l'exonération des études de bioéquivalence. Sont pris en compte, les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption de la substance active (exposition) des formes orales solides à libération immédiate: la composition en excipients, la dissolution in vitro, la solubilité et la perméabilité intestinale.

**Tmax** : temps nécessaire pour atteindre la Cmax.

---

**Transposition d'échelle ascendante ou «scale up»** : L'augmentation de la taille des lots notamment suite à la mise au point d'un nouveau procédé ou suite à l'augmentation de la capacité de production lors de la fabrication des lots industriels.

---

**Transposition d'échelle descendante ou «scale down»** : La diminution de la taille des lots notamment lors de la décroissance du volume des ventes, de problèmes de stabilité ou de faisabilité industrielle.

---

**Transposition industrielle latérale** : Le transfert du procédé de fabrication d'un médicament ou la reproduction dudit procédé dans un ou plusieurs sites installés au Maroc autre que le site initial situé au Maroc ou à l'étranger. Dans ce cas, le procédé de fabrication ainsi que la composition qualitative et quantitative du produit fini restent identiques et les équipements de fabrication restent identiques ou équivalents. La transposition industrielle latérale implique deux sites: Un site où le médicament objet de la transposition est fabriqué initialement (site donneur) et un site où la fabrication dudit médicament sera transférée (site receveur);

# I. INTRODUCTION

**La réalisation d'une étude de bioéquivalence (BE) est fondamentale pour établir et démontrer l'équivalence thérapeutique entre le médicament test et le médicament de référence correspondant. Ces études peuvent être employées en cas de dépôt de dossier de génériques, de nouveaux médicaments en combinaison fixe, de variation et dans bien d'autres cas.**

Ceci s'applique en particulier aux génériques. Le médicament générique représente un enjeu majeur dans l'évolution d'un système de santé, il permet de répondre au souci de rationalisation des dépenses de santé et de promouvoir l'accès à l'innovation thérapeutique.

Le médicament générique est bio-équivalent au médicament de référence s'il est un équivalent pharmaceutique et si la quantité et la vitesse d'absorption du médicament ne montrent pas de différence significative par rapport à la quantité et à la vitesse d'absorption du médicament de référence lorsqu'il est administré à la même dose et dans des conditions expérimentales contrôlées (étude de bioéquivalence).

Il obéit aux mêmes exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité que le médicament de référence, à la même procédure d'obtention d'autorisation de mise sur le marché qui repose sur la même méthode d'évaluation, aux mêmes principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre, sa stabilité ainsi qu'aux mêmes règles de prescription, de délivrance et même d'obligation en matière de pharmacovigilance. Toutefois, le dossier est abrégé car il n'est pas nécessaire de redémontrer l'ensemble des parties précliniques et cliniques (modules 4 et 5 du CTD) si la partie développement et qualité de la substance active et du médicament sont adéquatement justifiées (module 3 du CTD) et que les études de bioéquivalence (module 5.3.1 du format CTD) ou les bio exonérations sont concluantes.

Les établissements pharmaceutiques industriels doivent entreprendre ces études de bioéquivalence afin de déterminer si leur médicament générique est bio équivalent au médicament original, c'est-à-dire si la version générique libère son principe actif dans la circulation sanguine pratiquement à la même vitesse et dans les mêmes proportions que le médicament de référence. Comme le principe actif contenu dans le médicament générique s'est déjà révélé sûr et efficace dans les essais menés sur le médicament princeps, les études de bioéquivalence ne visent qu'à montrer que le médicament générique génère pratiquement les mêmes taux de médicament dans le sang et ces études ne requièrent qu'un nombre relativement limité (24 à 36) de volontaires sains.

Les lignes directrices sur la bioéquivalence visent à définir les différentes exigences en terme d'étude de bioéquivalence afin d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments dont les génériques. Elles se basent sur les principes et les recommandations de l'organisation mondiale de la santé, de la conférence internationale d'harmonisation, de l'agence des médicaments et des aliments des Etats-Unis d'Amérique et de l'agence européenne des médicaments ; et s'inscrivent dans le cadre du respect de la législation et de la réglementation en la matière.

Ces lignes directrices sont des documents destinés à guider les établissements pharmaceutiques industriels afin de se conformer à la réglementation en vigueur en matière de bioéquivalence. Il s'agit d'une première version qui pourra être mise à jour périodiquement et selon les recommandations nationales et internationales notamment celles de l'Organisation Mondiale de la Santé.

## II. CADRE JURIDIQUE

Ces lignes directrices s'appliquent aux autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain et ce conformément aux textes législatifs et réglementaires suivants :

- La loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le Dahir n°1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006), notamment ses articles 2 et 8 ;
- La loi n°28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales, promulguée par le dahir n°1-15-110 du 18 chaoul 1436 (4 août 2015) ;
- La loi n°09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel du 18 Février 2009 ;
- Le décret n°2-12-198 du 21 rejeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques;
- Le décret n°2.17.429 du Joumada al Akhir 1440 (01 Mars 2019) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 rejeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques;
- Le décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain ;
- La décision du Ministre de la Santé n°2/DRC relative aux recherches biomédicales interventionnelles du 03 décembre 2012;
- La circulaire n°103 relative au cahier de charge pour la création d'un centre de bioéquivalence du 23 octobre 2014;
- La lettre n°15 DMP/00 relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché du 23 février 2016;
- La lettre n°148 DMP/00 relative à la demande de modification d'autorisation de mise sur le marché du 19 juin 2019;
- La lettre n°159 DMP/00 relative aux lots de validation et de stabilité du produit fini du 08 juillet 2019;
- Décision du Ministre de la Santé N°113 DMP/00 portant création de la commission des études de bioéquivalence du 13 avril 2020 ;
- Décision du Ministre de la Santé N°245 DMP/00 fixant les modalités d'agrément des centres des études de bioéquivalence du 09 octobre 2019.

### III. CHAMP D'APPLICATION

Ces lignes directrices définissent les exigences en termes d'études de bioéquivalence pour les médicaments à usage humain. La démonstration de la bioéquivalence est obligatoire notamment pour tout médicament générique fabriqué localement ou importé à l'exception des dispenses décrites dans les présentes lignes directrices.

Les termes de ces lignes directrices ne s'appliquent pas aux médicaments biologiques notamment les vaccins, les médicaments dérivés du sang et du plasma humain et les médicaments issus de la biotechnologie y compris les biosimilaires, les médicaments à base de plantes médicinales, les médicaments de la thérapie génique et les médicaments radiopharmaceutiques.

### IV. CAS D'EXIGENCE DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

Les preuves d'équivalence in vivo sont nécessaires pour certaines substances actives et certaines formes galéniques, et ce au moyen d'une étude pharmacocinétique de bioéquivalence, ou d'une étude pharmacodynamique comparative ou d'un essai clinique comparatif.

La démonstration de la bioéquivalence demeure requise pour les médicaments suivants du fait que la différence de la biodisponibilité peut affecter l'équivalence thérapeutique de ces médicaments avec les médicaments de référence :

#### **a) Les médicaments à action systémique administrés par voie orale et présentés sous forme de libération immédiate:**

Pour les comprimés, les gélules et les suspensions orales, les études de bioéquivalence sont nécessaires, sauf pour les cas de dispenses citées dans ces lignes directrices.

Cela concerne notamment :

**Les médicaments à marge thérapeutique étroite, à titre d'exemple :** Médicaments à base de : Carbamazépine, Clonidine, Cyclosporine, Digoxine, Phénytoïne, EthinylEstradiol, Flecainide, Isoprenaline, Levothyroxine, Lithium Carbonate, Primidone, Quinidine Gluconate, Tacrolimus, Théophylline, Valproate de Sodium, Antivitaminique K dont Warfarine Sodium,...

**Les médicaments dont la pharmacocinétique est hautement variable et/ou compliquée (absorption incomplète, élimination ou métabolisme élevé lors du premier passage...), à titre d'exemple :** Médicament à base de : Alprazolam, Cyclosporine, Diazepam, Donepezil, Erythromycine, Midazolam, Nicardipine, Rifampicine, Verapamil...

**Les médicaments dont les substances actives ont des propriétés physicochimiques défavorables notamment une instabilité ou une faible solubilité, à titre d'exemple :** Médicament à base de : Azithromycine, Carbamazépine, Cefixime, Furosemide, Glibenclamide, Gliclazide, Triméthoprime/Sulfaméthoxazole...

Il existe certains cas particuliers :

1. Pour les suspensions, l'étude de bioéquivalence doit être faite de la même façon que pour les formes orales solides à libération immédiate.
2. Pour les combinaisons médicamenteuses à dose fixe (CDF) :
  - L'étude de bioéquivalence doit être réalisée avec la combinaison médicamenteuse de référence à dose fixe.
  - Dans le cas où aucune CDF de référence n'est disponible, l'étude de bioéquivalence doit être réalisée en utilisant comme référence chaque médicament pris séparément. Dans ce cas, il convient de montrer l'absence d'interaction entre les médicaments (physique ou pharmacocinétique) soit par des données de la littérature soit par des études appropriées.

*NB : Les formes pharmaceutiques à usage orale à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique, de ce fait l'étude de bioéquivalence d'un comprimé par rapport à une gélule peut être acceptée.*

**b) Les médicaments administrés par voie non orale et non parentérale à action systémique** tel que les dispositifs transdermiques, les suppositoires, les gommages à mâcher, les gels et les implants.

**c) Les médicaments à action systémique et à libération modifiée** incluant les médicaments à libération prolongée ou retardée.

**d) Les médicaments à action systémique contenant plusieurs substances actives dont l'une nécessite des études de bioéquivalence ;**

**e) Les médicaments à action locale dont le passage dans la circulation générale n'est pas lié à l'activité thérapeutique recherchée.**

Pour les formes pharmaceutiques à usage local (voies orale, nasale, pulmonaire, oculaire, cutanée, rectale, et vaginale) destinées à agir localement au niveau du site d'application, Chaque fois que l'exposition systémique résultant de l'application locale des médicaments à action locale, entraîne un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique doit être mesurée. Il doit être démontré que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le médicament testé que pour le médicament de référence.

## V. CAS DE DISPENSES DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

Les dispenses des études de bioéquivalence concernent les cas suivants :

**a. Les extensions de présentations** d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché avec une étude de bioéquivalence validée par le Ministère de la santé (MS) à condition que ledit médicament n'ait subi aucune modification nécessitant une bioéquivalence.

**b. Les médicaments dont le dossier d'autorisation de mise sur le marché est une duplication** du dossier avec une étude de bioéquivalence validée par le Ministère de la Santé à condition que ledit médicament n'ait subi aucune modification nécessitant une bioéquivalence.

**c. Les formes pharmaceutiques** citées au niveau du chapitre « dispenses basées sur les formes pharmaceutiques » de l'annexe I de ces lignes directrices.

**d. Les différents dosages** d'un médicament d'une même formulation :

Si plusieurs dosages d'un médicament (produit test) font l'objet de demande d'AMM, la bioéquivalence peut être démontrée uniquement pour un ou deux dosages, en fonction de la proportionnalité dans la composition entre les différents dosages. Le ou les dosages à évaluer dépendent aussi de la linéarité pharmacocinétique de la substance active.

La pharmacocinétique est considérée comme étant linéaire si la différence de l'AUC de la dose ajustée n'excède pas 25% lorsqu'on compare celle de la dose étudiée (ou la dose de l'étude de bioéquivalence projetée) et celles des doses pour lesquelles une dispense est envisagée.

Afin d'évaluer la linéarité, le demandeur doit examiner toutes la bibliographie disponible au niveau des données publiées fondées sur des preuves scientifiques établies, en ce qui concerne la proportionnalité de la dose et doit examiner les données relatives à la linéarité de manière critique.

Si la bioéquivalence a été démontrée pour les dosages qui sont les plus sensibles à la détection des différences potentielles entre les médicaments, des études de bioéquivalence in vivo pour les autres dosages peuvent ne pas être requises.

En cas de pharmacocinétique non linéaire (c'est à dire une augmentation de l'AUC non-proportionnelle à l'augmentation de la dose), il peut y avoir une différence entre les différents dosages de la sensibilité à détecter des différences potentielles entre les formulations. Dans les cas de non linéarité pharmacocinétique plus d'une étude de bioéquivalence peuvent être demandées.

## CRITÈRES GÉNÉRAUX DE DISPENSE

Les exigences générales suivantes doivent être remplies quand une dispense pour des dosages supplémentaires est demandée :

- 1) Les produits pharmaceutiques sont fabriqués par le même procédé de fabrication,**
- 2) La composition qualitative des différents dosages est la même,**
- 3) La composition des médicaments des différents dosages est quantitativement proportionnelle, c'est à dire que le rapport entre la quantité de chaque excipient et la quantité de substance(s) active(s) est le même pour tous les dosages (les composants d'enrobage des produits à libération immédiate, l'enveloppe des gélules, les agents colorants et les aromatisants ne sont pas tenus de suivre cette règle).**

S'il y a un écart par rapport à la composition quantitative proportionnelle, l'exigence « 3 » est malgré tout considérée comme remplie si les conditions i) et ii) ou i) et iii) ci-dessous s'appliquent au dosage utilisé dans l'étude de bioéquivalence et aux dosages pour lesquelles une dispense est considérée :

- i.** la quantité de substance(s) active(s) est inférieure à 5% au poids de base du comprimé ou au poids du contenu de la gélule ;
- ii.** les quantités des différents excipients de base ou du contenu de la gélule sont les mêmes pour les dosages concernés et seule la quantité de substance active est modifiée ;
- iii.** la quantité d'une seule matière de remplissage (diluant) est modifiée pour tenir compte de la variation de la quantité de substance active. Les quantités d'autres excipients de base ou du contenu de la gélule doivent être les mêmes pour les dosages concernés.

Dans tous les cas précédents, la proportion d'excipients pouvant influencer sur la stabilité, la solubilité ou la perméabilité des substances actives devra être commentée.

**4) Des données de dissolution in vitro appropriées devraient confirmer qu'une dispense de tests additionnels de bioéquivalence in vivo est adéquate.**

### **Substances actives à pharmacocinétique linéaire**

Pour les médicaments où toutes les conditions de 1) à 4) mentionnées ci-dessus sont remplies, il suffit d'établir la bioéquivalence pour un seul dosage.

L'étude de bioéquivalence doit en général être effectuée sur le dosage le plus élevé. Pour les produits ayant une pharmacocinétique linéaire et où la substance active est très soluble, la sélection d'un dosage inférieur au dosage le plus élevé est également acceptable si justifiée. La sélection d'un dosage inférieur peut également être justifiée si le dosage le plus élevé ne peut pas être administrée chez des volontaires sains pour des raisons d'innocuité ou de tolérance. En outre, si des problèmes de sensibilité de la méthode d'analyse avérés ne permettent pas des mesures de la concentration plasmatique suffisamment précises après l'administration d'une dose unique du dosage le plus élevé, une dose plus élevée peut être choisie (à l'aide de préférence de plusieurs comprimés de la concentration la plus élevée). La dose choisie peut être supérieure à la dose thérapeutique la plus élevée à condition que cette dose unique soit bien tolérée chez des volontaires sains et qu'il n'y ait pas de limites de l'absorption ou de la solubilité à cette dose.

### **Substances actives à pharmacocinétique non linéaire**

Pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation plus que proportionnelle de l'AUC à travers la plage thérapeutique de doses, l'étude de bioéquivalence doit, en général, être effectuée sur le dosage le plus élevé. Comme pour les médicaments ayant une pharmacocinétique linéaire, l'utilisation du dosage inférieur peut être justifiée si le dosage le plus élevé ne peut pas être administrée chez des volontaires sains pour des raisons d'innocuité ou de tolérance.

De même, une dose plus élevée peut être utilisée en cas de problème de sensibilité de la méthode analytique en accord avec les recommandations formulées pour les produits ayant une pharmacocinétique linéaire mentionnées ci-dessus.

Pour les médicaments ayant une augmentation de l'AUC non proportionnelle quand la dose est augmentée à travers la plage thérapeutique de doses, la bioéquivalence doit dans la plupart des cas être établie à la fois pour le dosage le plus élevé et pour le dosage le plus faible (ou à un dosage dans la plage linéaire), c'est à dire que dans cette situation deux études de bioéquivalence sont nécessaires. Si la non-linéarité n'est pas causée par une solubilité limitée mais est due par exemple à la saturation des transporteurs d'absorption, que les conditions de a) à d) mentionnées ci-dessus sont remplies et que les médicaments test et de référence ne contiennent pas d'excipients qui peuvent

affecter la motilité gastro-intestinale ou des protéines de transport, il suffit de démontrer la bioéquivalence pour le dosage le plus faible (ou un dosage dans la plage linéaire). La sélection d'autres dosages peut être justifiée s'il y a des problèmes analytiques de sensibilité empêchant une étude du dosage le plus faible ou si le dosage le plus élevé ne peut pas être administré à des volontaires sains pour des raisons d'innocuité ou de tolérance.

### Approche des extrêmes

Lorsque l'évaluation de la bioéquivalence à plus de deux dosages est nécessaire, en raison par exemple d'une variation de la composition proportionnelle, une approche des extrêmes peut être utilisée. Dans cette situation, il peut être acceptable de mener deux études de bioéquivalence, si les dosages sélectionnés représentent les extrêmes, soit les dosages le plus élevé et le plus faible, ou deux dosages qui diffèrent le plus en composition, de sorte que les différences dans la composition des dosages restants soient couvertes par les deux études menées.

Lorsque l'évaluation de la bioéquivalence est nécessaire à la fois à jeun et non à jeun, et pour deux dosages en raison d'une absorption non linéaire et d'une déviation de la composition proportionnelle, il peut être suffisant d'évaluer la bioéquivalence à jeun et non à jeun pour un seul dosage. Une dispense concernant soit l'étude à jeun ou non à jeun pour les autres dosages peut être justifiée sur la base de connaissance préalable et/ou de données pharmacocinétiques de l'étude menée sur le dosage testé aussi bien à jeun que non à jeun. La condition sélectionnée (à jeun ou non à jeun) pour tester les autres dosages devrait être celle qui est la plus sensible pour détecter les différences entre les produits.

### Formes à libération modifiée

Dans le cas des médicaments à action systémique et à libération modifiée incluant les médicaments à libération prolongée ou retardée (chapitre IV-c), il convient de distinguer les formes unitaires (comprimé) des formes multi-particulaires (granules ou globules ou mini comprimés dans une gélule). Les formes sont considérées comme multi-particulaires et similaires entre les dosages si seul le nombre de particules diffère entre les dosages. Dans ce cas, l'évaluation de la bioéquivalence est nécessaire à la fois dans un état à jeun et non à jeun, et pour le dosage le plus élevé (formes à libération retardées ou prolongées) et à l'état d'équilibre (formes à libération prolongées) sauf si ceci n'est pas possible pour des raisons éthiques.

En cas de formes unitaires, il faut réaliser en plus soit l'étude à jeun ou non à jeun (en fonction du RCP) pour le dosage le plus faible si les règles de similitude de composition sont remplies (chapitre V-d), si cela n'est pas le cas, une étude doit être menée sur chaque dosage. Pour ce type de formes, en plus des tests de dissolution requis pour une exemption de dosage, un test spécifique en présence d'alcool est demandé en milieu CQ le produit test devant être inférieur ou égal au produit de référence.

## Combinaison à dose fixe

Pour les combinaisons à dose fixe les conditions du chapitre V-d cité ci-dessous, doivent être remplies pour toutes les substances actives (SA) indépendamment, en considérant pour chaque SA, les autres SA au même titre que les excipients.

### e. Les dispenses basées sur une corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) prouvée.

Les corrélations in vitro/in vivo permettent d'établir une relation entre certaines caractéristiques déterminées in vitro (en général dissolution in vitro) et le devenir in vivo (concentration plasmatique, cinétique d'absorption ou un paramètre pharmacocinétique). Elles doivent porter sur deux formulations au minimum pour les corrélations de niveau A et 3 formulations au minimum pour les corrélations de niveau C. Elles doivent être validées par une prédictibilité interne ou externe acceptable (moins de 10% d'erreur en moyenne entre AUC et C<sub>max</sub> prédits et simulés et aucune prédiction individuelle supérieure à 15%). Elle s'exprime à l'aide d'une méthode mathématique et est applicable surtout aux formes à libération prolongée.

### f. Les formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique dont les substances actives sont de classe I ou de classe III du système de classification biopharmaceutique (BCS) des substances actives.

Le BCS permet la classification des substances actives en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale :

**Classe I** : Haute solubilité - Haute perméabilité

**Classe II** : Faible solubilité - Haute perméabilité

**Classe III** : Haute solubilité - Faible perméabilité

**Classe IV** : Faible solubilité - Faible perméabilité

Un médicament à libération immédiate peut ne pas faire l'objet d'une étude de bioéquivalence en comparaison avec le médicament de référence si l'un des 2 cas suivants se présente:

Cas 1	Cas 2
<p><b>Substance active de classe I</b> <b>Grande solubilité et Absorption complète</b></p> <p>Dissolution in vitro <b>très rapide</b> (&gt; %85 dans les 15 min) <b>ou</b> Dissolution in vitro <b>rapide</b> (&gt;%85 dans les 30 minutes) du produit test et du médicament de référence démontrée. Dans des conditions standardisées.</p>	<p><b>Substance active de classe III</b> <b>Grande solubilité et Absorption limitée</b></p> <p>Dissolution in vitro <b>très rapide</b> (&gt; %85 dans les 15 min) du produit test et du produit de référence démontrée. Dans des conditions standardisées.</p>

Les excipients qui **pourraient influencer la biodisponibilité** (tels que mannitol, sorbitol, lauryl sulfate de sodium ou surfactants, PEG< 600) sont qualitativement et quantitativement les mêmes que ceux du médicament de référence.

*NB : Des excipients et dispositifs différents peuvent être utilisés dans la formulation ou l'administration du médicament s'il n'y a pas d'effet sur la sécurité et l'efficacité.*

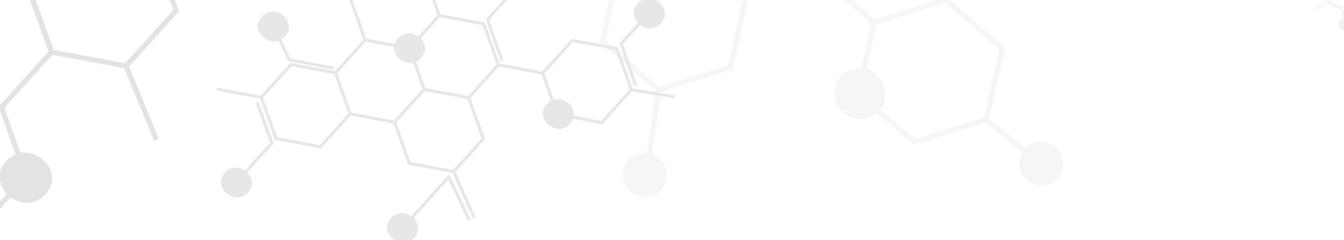
*Pour certaines DCI, la dispense en fonction de la classification BCS peut être limitée uniquement à certains dosages et pas d'autres, selon l'effet sur la biodisponibilité.*

Le concept BCS est applicable aux formes posologiques solides administrées par voie orale à libération immédiate et à action systémique de la même forme pharmaceutique. Il n'est pas applicable pour l'administration buccale notamment par voie sublinguale, et pour les formulations à libération modifiée.

Pour les formulations orodispersibles administrées sans eau directement dans la bouche pour lesquelles il n'y a pas d'absorption dans la cavité buccale, la dispense basée sur le BCS est appliquée.

Le dossier de l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS doit comporter notamment:

- La classification biopharmaceutique de la ou des substances actives contenues dans le produit fini selon le système BCS. Les données de solubilités à 3 pH et au Pka doivent être générées par le demandeur sur la substance active utilisée dans ses formulations, les données de perméabilité peuvent provenir de sources bibliographiques de bonne qualité.
- Le tableau comparatif de la composition qualitative et quantitative en excipients entre le médicament test et le médicament de référence accompagné des données sur les excipients qui peuvent influencer la biodisponibilité avec, le cas échéant, une justification des déviations mineures de la composition.
- Les études de dissolution comparative in vitro sur 12 unités du médicament test et du médicament de référence à trois pH (1.2, 4.5, 6.8 sans surfactant) et dans le milieu CQ du médicament test par rapport au médicament de référence soit dans un appareil à palette à 50 rpm (75 rpm si justifié par un problème physique hors variabilité) ou à panier 100 rpm comportant :
  - » Le protocole d'étude,
  - » Les informations sur les lots des médicaments test et de référence (N° de lot, taille de lot, date de fabrication et date de péremption),
  - » Les conditions opératoires détaillées,
  - » La validation de la méthode d'analyse,
  - » Les résultats individuels et les statistiques sommaires respectives,
  - » Les tests utilisés pour démontrer la similarité du profil de dissolution des médicaments test et de référence notamment test f2 si <85% en 15 minutes.

- 
- Les conditions opératoires concernant les tests de dissolution in vitro sont précisées au niveau de l'annexe I de ces directrices.
  - Les tests de dissolution doivent être réalisés au moyen de méthodes et de techniques validées.
  - Aucun surfactant ne doit être utilisé dans un test de dissolution dans le cadre d'une demande de dispense de démonstration de bioéquivalence, fondée sur le système BCS. L'utilisation d'enzymes peut être justifiée lorsqu'on compare des capsules de gélatine ou des comprimés enrobés de gélatine.
  - Les profils de dissolution comparatifs sont réalisés avec les médicaments de référence commercialisés au Maroc ou à défaut dans un autre pays, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies sur la base d'un dossier d'enregistrement complet. L'utilisation d'un médicament de référence non commercialisé au Maroc devra être justifiée.

Les dissolutions ayant pour but la libération des lots (CQ) et les dissolutions utilisées comme support aux bioexonérations sont décrites au niveau de l'annexe V « Méthode de dissolution et comparaison des courbes » des présentes lignes directrices.

### **g. Les médicaments à action locale sans passage dans la circulation générale**

Pour les formes pharmaceutiques à usage local (voies orale, nasale, pulmonaire, oculaire, cutanée, rectale, et vaginale) destinées à agir localement au niveau du site d'application, et sans exposition systémique résultant de l'application locale des médicaments à action locale, une exemption de bioéquivalence peut être acceptée. Plusieurs cas sont à distinguer donnant lieu à une exemption :

- Si le produit est une solution à la même concentration que le produit de référence, qu'il n'y a pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active
- Si le produit est destiné à la peau ou les muqueuses et qu'il se présente sous une forme semi solide type pommade ou crème ayant la même concentration que la forme du médicament de référence, deux cas se présentent :

### Cas 1

#### La forme n'a qu'une phase

1. La substance active est en solution dans cette phase
2. La substance active est en suspension dans cette phase. Il conviendra de démontrer la similarité des compositions (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active), des tailles de particules et du comportement rhéologique. Au besoin un test de libération in vitro est à fournir.

### Cas 2

#### La forme est plus complexe : émulsion avec substance active en solution, suspension multiphasique

1. La substance active est en solution dans une des phases
2. La substance active est en suspension dans une des phases.
  - Il conviendra de démontrer la similarité des compositions (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active), des tailles des gouttelettes et de particules et du comportement rhéologique. Un test de libération in vitro est à fournir et la pertinence d'un test de perméabilité transcutanée in vitro (sur peau) est recommandée.

Si le produit est un corticoïde, un test de blanchiment cutané peut être demandé

- Si le produit est destiné au tractus gastro intestinal et n'est pas en solution, les différents cas suivants se présentent :
1. Si le produit est destiné à la bouche ou la gorge ; il convient de démontrer la similitude des formes et des formulations (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active), la similarité des dissolutions ou un test in vivo de pharmacodynamie (diminution de la charge bactérienne par exemple).
  2. Si le produit est pour l'estomac, il convient de démontrer la similitude des formes et des formulations (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active), la similarité des dissolutions et un test in vitro de similarité d'action (neutralisation de l'acidité et pouvoir tampon par exemple pour un antiacide).
  3. Si le produit est pour l'intestin il convient de démontrer la similitude des formes et des formulations (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active), la similarité des dissolutions et un test in vitro de similarité d'action (Chélation d'une substance pour un chélateur par exemple).
  4. Si le produit est pour le rectum il convient de démontrer la similitude des formes et des formulations (pas de différence qualitative et quantitative concernant les excipients pouvant modifier la solubilité, la stabilité et la perméabilité de la substance active) et la similarité des dissolutions.
  5. Si aucun des cas précédents n'est possible, une étude de bioéquivalence peut être conduite en cas de concentrations plasmatiques mesurables, si ce n'est pas le cas, une étude clinique doit être fournie.,

## VI. TRANSPOSITION INDUSTRIELLE LATÉRALE

La transposition industrielle latérale ne donne pas lieu à une nouvelle étude de bioéquivalence refaite au Maroc. Toutefois, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'AMM, doit fournir le rapport de l'étude de bioéquivalence réalisée avant la transposition ainsi que le profil de dissolution comparatif du médicament générique fabriqué localement avec le médicament de référence. La transposition industrielle latérale implique un site donneur et un site receveur.

Selon la nature du produit une étude de bioéquivalence peut être demandée ou une bio exemption acceptée. Ceci est fonction des règles évoquées ci-dessus pour les exemptions et de l'étendu des changements effectués.

La documentation concernant la transposition industrielle latérale au niveau du dossier de demande d'AMM doit comporter les éléments suivants :

**a. La copie du contrat entre le receveur et le donneur. Le cas échéant, une attestation, signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel receveur concerné par la transposition industrielle latérale, précisant qu'il est accompagné par le donneur lors de ladite transposition.**

**b. Le module 3 en format CTD du médicament fabriqué au niveau du site donneur**

**c. Le protocole de transfert du site donneur au site receveur comportant :**

- Le champ et l'objectif
- Le personnel clé et sa responsabilité
- La comparaison du matériel, des méthodes et des équipements entre le site donneur et le site receveur
- Les étapes du transfert
- L'identification des étapes critiques
- Le plan expérimental et critères d'acceptation des méthodes analytiques
- L'information sur les lots industriels, validation du procédé de fabrication
- La maîtrise des changements (Change control) et déviations rencontrées
- L'évaluation du produit final
- La conservation des échantillons
- La conclusion et l'approbation.

**d. Le rapport de transfert du site donneur au site receveur doit comporter :**

- Les informations sur les locaux de la nouvelle unité de production :
  - La comparaison des installations et des bâtiments, le cas échéant (Plans et agencement).
  - L'analyse des écarts, le cas échéant.
  - L'information sur la qualification

- Les données sur les équipements de production du site donneur et du site receveur :

Il s'agit d'une comparaison des équipements (marques, modèles, statut de qualification...) qui doit être réalisée selon les directives internationales notamment celles de la USFDA/SUPAC Manufacturing Equipment Addendum.

- L'analyse des écarts
- L'information sur la qualification

- Les informations sur les compétences du personnel

La formation et son évaluation : procédures et formation suivie concernant les opérations spécifiques au produit, son analyse et son contrôle.

- Le transfert analytique du site donneur au site receveur

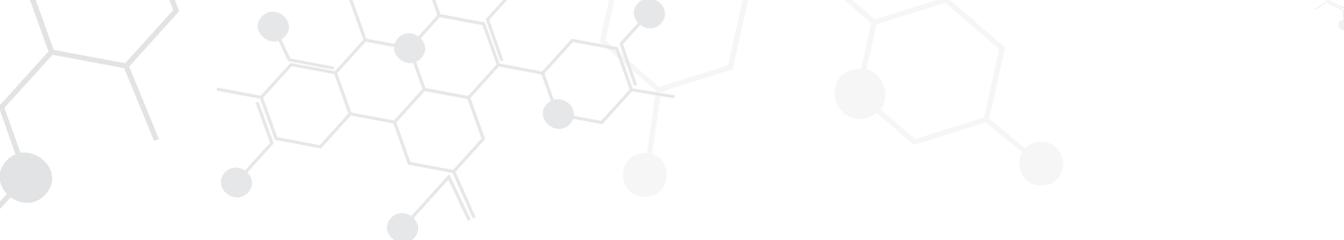
Le transfert de méthodes analytiques: le protocole et le rapport (méthodes de contrôle, spécifications et validation, y compris les contrôles en cours).

- Le transfert du procédé de fabrication: la production, le conditionnement et le nettoyage comporte les éléments suivants :

- Le développement du procédé
- Les informations sur la substance active :
  - » les spécifications et le profil des impuretés des substances actives du site donneur et du site receveur doivent être identiques.
  - » les propriétés physicochimiques qui peuvent influencer le procédé ou le produit doivent être les mêmes entre les substances actives du site donneur et du site receveur : cette partie doit comporter des informations concernant les propriétés physiques, la taille des particules, la teneur en eau, les tests microbiologiques...

Dans le cas où le fabricant de la substance active du site receveur est différent de celui du site donneur, les propriétés physicochimiques de ladite substance active doivent rester identiques ainsi que les spécifications du produit fini des deux sites doivent également rester identiques.

- Les informations sur les excipients : les spécifications, le profil de solubilité et le pH pour certaines formes pharmaceutiques, la taille des particules, les tests microbiologiques...
- La comparaison entre les compositions unitaires des médicaments fabriqués dans les deux sites, les procédés de fabrication, les contrôles en cours de fabrication et les contrôles du produit fini des sites donneur et receveur
- Les informations sur le produit fini : les spécifications et méthodes de contrôle...
- Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement d'un lot du site donneur

- 
- Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement du lot de transfert (site receveur)
  - Information sur les lots de validation (lots déposés au niveau du dossier format CTD)
  - Le profil de dissolution comparatif du médicament fabriqué localement avec le médicament de référence et ce dans trois milieux (pH 1,2 - pH 4,5 et pH 6,8).

Le profil de dissolution comparatif doit se faire avec le produit du site donneur mais également avec le princeps tel qu'il est précisé au niveau de l'article 2 du décret N° 2-17-429 sus-mentionné «lors de la transposition latérale, le profil de dissolution doit se faire avec le princeps».

- Les données sur le nettoyage des locaux et des équipements :
  - La procédure de nettoyage
  - Les informations sur la validation du nettoyage y compris l'agent de nettoyage et la contamination croisée
  - Les informations sur le nettoyage : prévention de la contamination et de la contamination croisée, agent de nettoyage...
- La conclusion et l'approbation de la transposition industrielle latérale par le pharmacien responsable de l'EPI demandeur.

**TABLEAU N° 1**  
**Résumé de la mise en œuvre de la transposition industrielle latérale**

Étapes à prendre en considération au moment de la transposition industrielle latérale	Documentation fournie par le site donneur au site receveur	Documentation élaborée par le site receveur
Définition du projet de la transposition industrielle	Les étapes du projet et la démarche qualité (si les documents sont séparés), le protocole, l'évaluation des risques, l'analyse des écarts.	Le plan de mise en œuvre du projet. Le protocole de transposition industrielle.
Évaluation des installations le cas échéant	Les plans et l'agencement des installations, les bâtiments (construction, finition), le statut de qualification et rapports.	La comparaison des installations et bâtiments, l'analyse des écarts, le protocole de qualification et rapport.
Évaluation de la sécurité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les déchets spécifiques au produit</li> <li>- Les plans de gestion</li> <li>- Les plans d'urgence</li> </ul>	
Analyse des compétences et formation	Les procédures et documents de formation (opérations spécifiques au produit, analyse et contrôle).	Les protocoles de formation, l'évaluation des résultats.
Transfert des méthodes analytiques	Les méthodes de contrôle, les spécifications et validation, y compris les contrôles en cours.	Le transfert des méthodes analytiques. Le protocole et le rapport.
Évaluation des matières premières	Les spécifications et autres informations sur les substances actives, les excipients.	
Équipements et transfert	La liste d'inventaire de tous les équipements et systèmes, y compris les caractéristiques techniques, les marques, modèles, statut de qualification. Schémas, manuels d'utilisation, procédures. (par exemple : fonctionnement, nettoyage, maintenance, calibration, stockage...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La comparaison des équipements,</li> <li>- Site donneur / site receveur (caractéristiques techniques, marques, modèles, statut de qualification)</li> <li>- L'analyse des écarts</li> <li>- La qualification et validation</li> <li>- Le protocole et le rapport</li> </ul>

Éléments à considérer au moment du transfert	Documentation fournie par le site donneur	Documentation du site receveur
Transfert du procédé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La justification des spécifications.</li> <li>- La documentation du contrôle des changements</li> <li>- Le contrôle des paramètres critiques du procédé de fabrication</li> <li>- Les rapports de validation du procédé</li> <li>- Le Drug master file (même spécification et même profil d'impuretés)</li> <li>- Le rapport de contrôle et le bulletin d'analyse de la substance active</li> <li>- Les données de stabilité de la substance active et produit fini</li> <li>- Liste des lots fabriqués pendant les deux dernières années (N° de lot, date de fabrication et date de péremption)</li> <li>- Rapports des écarts</li> <li>- Enquêtes, réclamations, rappels de lots</li> <li>- Revue qualité produit, le cas échéant</li> <li>- Le dossier de lot du médicament (lot récemment fabriqué)</li> <li>- Le rapport de développement.</li> <li>- L'historique des données analytiques critiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'historique du développement du procédé</li> <li>- Le lot de transfert</li> <li>- Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement</li> <li>- La description du procédé de fabrication au site receveur (description, carte de processus, circuit)</li> <li>- Le protocole et le rapport de validation du procédé</li> </ul>
Nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La validation du nettoyage y compris informations sur la solubilité des matières premières; doses thérapeutiques; toxicité...</li> <li>- La procédure de nettoyage existante</li> <li>- Les rapports de validation, chimique et microbiologique</li> </ul>	<p>Les procédures spécifiques du site receveur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les spécifications du produit de nettoyage et du fabricant</li> <li>- Le protocole et le rapport de la validation du nettoyage</li> </ul>

## VII. DOCUMENTATION CONCERNANT LES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché, de renouvellement quinquennal ou de modification majeure d'un médicament nécessitant une bioéquivalence doit comporter au niveau de la partie 3.1 du module 5 du format CTD, outre les pièces exigées pour la demande:

- Une étude de bioéquivalence comportant un protocole et un rapport selon les recommandations reconnues à l'échelle internationale (modèle type : annexe III de ces lignes directrices),

Ou le cas échéant,

- Une étude de dispense dans le cas d'une exonération de l'étude de bioéquivalence dont la documentation est précisée au niveau de l'annexe II «Documentation à fournir dans le cas de bioexonération» de ces lignes directrices.
- Un document justifiant l'achat du médicament comparateur.

*NB : Une étude de stabilité d'au moins 6 mois est exigée pour le lot d'un médicament test nouvellement développé avant de démarrer l'étude de bioéquivalence et/ou le lot utilisé dans l'étude doit être stable au moins la durée de la partie clinique de l'étude.*

Les lots des produits tests doivent refléter la future production industrielle et être d'au moins 100 000 unités ou 1/10 du lot industriel (sauf exception pleinement justifiée). La similitude entre les lots industriels et le lot de bioéquivalence devra être démontrée par le moyen de test de dissolution.

Les anciennes études de bioéquivalence réalisées selon les exigences et les recommandations des directives internationales en vigueur à la date où a été effectuée l'étude de bioéquivalence sont acceptées à condition que :

- (i) le médicament objet de cette étude n'ait subi aucune modification majeure nécessitant une étude de bioéquivalence.
- (ii) le promoteur peut justifier les éventuelles déviations et garantir la qualité de l'étude par rapport

aux standards actuels. Le (ii) ne s'applique pas aux renouvellements quinquennaux mais à toute nouvelle demande d'AMM (cf point IX). Les référentiels utilisés pour ces études anciennes doivent être fournis.

Il est porté à l'attention des demandeurs que les études d'avant 2010 peuvent présenter des problèmes d'acceptabilité pour toute nouvelle demande d'AMM (ceci ne concerne pas le renouvellement quinquennal) du fait de l'évolution de la législation internationale.

## VIII. CONCEPTION ET RÉALISATION DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

Le nombre d'études et leur conception dépendent des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans la composition de la forme immédiate ou à libération modifiée et doivent être justifiés en conséquence.

### 1. CONCEPTION DE L'ÉTUDE :

Schématiquement on distingue :

#### 1.1. Une conception standard :

Si on compare deux formulations, il est recommandé d'utiliser un plan croisé randomisé, à deux périodes et à deux séquences à dose unique.

Les périodes de traitement devraient être séparées par une période d'élimination ou sevrage (ou washout) suffisante pour s'assurer que les concentrations du médicament sont inférieures à la limite inférieure de la quantification bio-analytique chez tous les sujets au début de la deuxième période ou inférieur à 5% de la C<sub>max</sub> observée en seconde période. Généralement, au moins 5 demi-vies d'élimination sont nécessaires pour y parvenir.

*NB : Pour les molécules endogènes la période de sevrage doit être justifiée, les concentrations ne reviennent jamais à zéro. Les concentrations basales de la seconde période doivent être comparées à ceux de la première période.*

*Pour les études à l'état d'équilibre, la période de sevrage (washout) est confondue avec les premières administrations du médicament en seconde période. La période de sevrage doit être justifiée. (cf point VII 1.2).*

#### 1.2. Une conception alternative :

Dans certaines circonstances, à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques soient scientifiquement fondées, d'autres conceptions bien établies pourraient être envisagées, comme :

1.2.1 - La conception parallèle pour les substances à très longue demi-vie.

1.2.2 - La conception répétée pour les substances à caractéristiques pharmacocinétiques hautement variables (CV intra-sujet de la molécule étudiée supérieure à 30 %).

1.2.3 - La conception à doses multiples est demandée dans les cas suivants :

- Chez des patients si une étude à dose unique ne peut être menée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance et si une étude à dose unique n'est pas possible chez des patients.

- Dans les rares cas où des problèmes de sensibilité de la méthode d'analyse empêchent des mesures suffisamment précises des concentrations plasmatiques après l'administration d'une dose unique et où les concentrations à l'état d'équilibre sont suffisamment élevées pour être mesurées de façon fiable. Toutefois, étant donné qu'une étude à doses multiples est moins sensible à la détection des différences de C<sub>max</sub>, cela ne sera acceptable que si le demandeur peut justifier de manière adéquate que la sensibilité de la méthode d'analyse ne peut être améliorée et qu'il n'est pas possible de mesurer de manière fiable la substance active après administration à dose unique en tenant compte également de la possibilité d'utiliser une dose supra-thérapeutique dans l'étude de bioéquivalence.
- Pour les formes à libération prolongée ayant une tendance à s'accumuler (en addition aux études à dose unique).
- Dans les études à l'état d'équilibre, la période d'élimination du traitement précédent peut se chevaucher avec la phase de démarrage du deuxième traitement, à condition que la période de cette phase de démarrage soit suffisamment longue (au moins 5 fois la demi-vie terminale). L'administration de la dose appropriée et les prélèvements doivent être effectués pour documenter l'obtention d'un état d'équilibre.

## 2. CHOIX DU MÉDICAMENT DE RÉFÉRENCE :

Le choix du médicament de référence pour la détermination de la bioéquivalence d'un médicament se fait à partir de :

- a. Médicament de référence commercialisé au Maroc ou à défaut dans un autre pays et dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies sur la base d'un dossier d'enregistrement complet. L'utilisation d'un médicament de référence non commercialisé au Maroc devra être justifiée.
- b. Liste des médicaments comparateurs de l'OMS.

Liste des produits comparateurs internationaux en vigueur : WHO list of recommended comparator products.

Médicaments de référence des pays à autorités de réglementation pharmaceutiques reconnues par l'OMS : les autorités de réglementation pharmaceutiques de la Commission Européenne et de l'espace économique européen, US Food and Drug Administration, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan, Swissmedic, Health Canada et les autorités de réglementation pharmaceutique de l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège, Royaume unis de Grande Bretagne et Irlande du Nord.

- c. Si le médicament de référence ne répond aux points a b et c cités ci-dessus, le Ministre de la Santé désigne le médicament de référence après avis du comité du choix des comparateurs. Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique doit présenter une demande de désignation du comparateur auprès de la DMP avant d'entamer une étude de bioéquivalence. Le choix du comparateur sera déterminé après examen de ladite demande par la commission de bioéquivalence.

Sauf justification contraire, la teneur dosée du lot utilisé comme produit test ne doit pas différer de plus ou moins 5 % de celle du lot utilisé comme produit de référence, déterminée selon la procédure proposée pour les tests de qualité courants du produit test. Le demandeur doit documenter comment un lot représentatif du produit de référence a été choisi en ce qui concerne la dissolution et la teneur en substance active. Il est recommandé d'examiner plus d'un lot du produit de référence au moment de choisir le lot du produit de référence pour l'étude de bioéquivalence et de fournir l'ensemble des données dans le dossier d'AMM.

Le demandeur doit documenter la stabilité du lot de référence (date de péremption) et du produit test (stabilité en condition accélérée ou normale) afin d'assurer que ces produits seront stables tout au long de l'étude de bioéquivalence.

*NB : Le choix du médicament de référence pour la détermination de la bioéquivalence dans le cadre d'une modification ou d'une extension de gamme suit la même démarche.*

### 3. EMBALLAGE DES MÉDICAMENTS DE RÉFÉRENCE ET DU TEST

Les produits de référence et du test doivent être étiquetés par le promoteur (établissement pharmaceutique industriel) avant leur expédition par une étiquette portant la mention « produit destiné à l'étude de bioéquivalence » avec le code de l'étude. L'emballage (y compris l'étiquetage) doit être effectué conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Il faut identifier sans équivoque l'identité du produit administré à chaque sujet à chaque période d'étude. L'étiquetage et l'administration des produits aux sujets doivent donc être documentés en détail. Cette documentation devrait comprendre toutes les précautions prises pour éviter et identifier les erreurs de dosage potentielles.

### 4. NOMBRE DE SUJETS

Le nombre de sujets à inclure dans l'étude devrait être basé sur un calcul approprié de la taille de l'échantillon, en prenant en considération les points suivants :

- Le coefficient de variation intra-sujet (par exemple la variance résiduelle d'erreur de l'ANOVA obtenu lors d'une étude précédente) associé aux paramètres primaires (C<sub>max</sub> et AUC) devant être étudiés, comme estimé à partir d'une expérience pilote, à partir d'études antérieures ou à partir de données publiées fondées sur des preuves scientifiques établies ;
- La puissance statistique souhaitée (soit au moins 80%) ;
- Le rapport attendu du produit test au produit de référence compatible avec la bioéquivalence, l'innocuité et l'efficacité ;
- La nécessité que l'intervalle de confiance à 90% autour du ratio des moyennes géométriques soit situé dans les limites de la bioéquivalence (pour un intervalle classique 80,00 % et 125,00 %) pour les paramètres primaires.
- Le pourcentage de perdus de vue ou de sujets exclus ou arrêtant l'étude.

Le nombre de sujets évaluable dans une étude de bioéquivalence ne devrait pas être inférieur à 12.

## 5.SÉLECTION DES SUJETS :

- La population de sujets pour les études de bioéquivalence devrait être sélectionnée dans le but de permettre la détection des différences entre les médicaments.
- Les études de bioéquivalence devraient normalement être effectuées sur des volontaires sains, afin de réduire la variabilité qui n'est pas liée aux différences entre les médicaments à moins que le médicament présente des risques pour l'innocuité.
- Ce modèle, constitué de volontaires sains, est considéré comme adéquat dans la plupart des cas pour détecter les différences de formulation et permettre l'extrapolation des résultats aux populations pour lesquelles le médicament de référence est approuvé.

*NB : Un nombre suffisant de sujets doit être prévu pour pallier aux abandons ou aux retraits possibles, car les sujets qui abandonnent ne doivent pas être remplacés.*

*Les retraits, les exclusions ou les abandons doivent être justifiés.*

*Si un sujet se retire après avoir reçu au moins une dose du médicament de l'étude, les données sur les concentrations plasmatiques ou sériques du sujet doivent être fournies mais non exploitées statistiquement ainsi que les données de sécurité*

### Les critères d'inclusion et de non inclusion :

Les critères d'inclusion et de non inclusion (exclusions) devraient être clairement énoncés dans le protocole. En général, les sujets doivent présenter les caractéristiques suivantes :

- a. Age: les sujets doivent être âgés entre 18 et 55 ans
- b. Sexe: les sujets peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Cependant, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être pris en compte. Les femmes qui désirent participer aux études de bioéquivalence doivent utiliser un moyen de contraception efficace.
- c. Indice de masse corporelle : compris entre 18,5 et 30 kg/m<sup>2</sup>.
- d. Tabagisme, drogue et alcool : de préférence les sujets doivent être non-fumeurs et sans antécédents d'abus d'alcool ou de drogue. Si des fumeurs modérés sont inclus, ils doivent être identifiés comme tels.
- e. Etat de santé général : les sujets doivent être examinés en se basant sur les antécédents médicaux, l'examen clinique et les analyses biologiques (NFS, bilan hépatique notamment transaminases (ALAT, ASAT), bilan rénal (urée, créatinine), glycémie à jeun, ionogramme sanguin et tout autre test jugé nécessaire par l'investigateur pour justifier l'inclusion ou la non inclusion du sujet.
- f. Phénotypage et/ou génotypage des sujets peuvent être étudiés pour des raisons de tolérance ou des raisons pharmacocinétiques en fonction de la substance active objet de l'étude.
- g. Les sujets doivent être consentants et pouvoir donner leur acceptation à l'étude sans contraintes (pas de sujet sous tutelle, mineurs ou faisant l'objet de mesure de protection, pas de sujet privé de liberté).

*NB : Dans les études de conception parallèles, les groupes de traitement doivent être comparables pour toutes les variables connues qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique de la substance active.*

## 6. CONDUITE DE L'ÉTUDE

### Standardisation :

- Les conditions d'étude devraient être standardisées afin de minimiser la variabilité de l'ensemble des facteurs impliqués, à l'exception de ceux des médicaments tests. Il est donc recommandé de standardiser l'alimentation, la consommation de liquides et l'exercice physique.
- L'heure d'administration des doses doit être précisée.

- Les sujets doivent jeûner pendant au moins 8 heures avant l'administration des médicaments, sauf justification contraire (étude avec alimentation par exemple).
- Comme l'ingestion de liquide peut influencer le passage gastrique pour les formes d'administration orale, les médicaments doivent être administrés avec un volume standardisé de liquide (entre 150 et 250 ml). L'apport hydrique est autorisé à volonté, sauf pendant une heure avant et 2 heures après l'administration du médicament. Le sujet doit s'abstenir de prendre les aliments pendant au moins 4 heures après la dose. Les repas pris après l'administration doivent être standardisés en ce qui concerne la composition et le temps d'administration pendant une période adéquate (par exemple 12 heures).
- Comme la biodisponibilité d'une fraction active d'une forme posologique pourrait dépendre du temps de transit gastro-intestinal et du débit sanguin, il est nécessaire de standardiser la posture et l'activité physique.
- Les sujets doivent s'abstenir de consommer des aliments et des boissons susceptibles de donner lieu à des interactions (par exemple, boissons alcoolisées ou certains jus de fruits tels que le jus de pamplemousse, bases xanthiques : café, thé, chocolat et cola) pendant une période appropriée avant et pendant l'étude.
- Les sujets ne doivent pas prendre d'autres médicaments concomitants (y compris des remèdes à base de plantes médicinales) pendant un intervalle approprié avant et pendant l'étude. Dans le cas où un médicament concomitant est inévitable et qu'un sujet reçoit d'autres médicaments, par exemple pour traiter des événements indésirables, l'utilisation doit être signalée (dose et durée de l'administration) et les effets possibles sur les résultats de l'étude doivent être abordés et discutés. Dans de rares cas, l'utilisation d'un médicament concomitant est nécessaire pour tous les sujets pour des raisons d'innocuité ou de tolérance (p. ex. antagonistes des opioïdes, antiémétiques). Dans ce cas, le risque d'une interaction potentielle ou d'une interférence bio-analytique affectant les résultats doit être pris en compte.

Dans les études de bioéquivalence, réalisées non à jeun il est recommandé de suivre les mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence pour la composition du repas et le moment de l'administration du médicament par rapport à l'apport alimentaire. Si aucune précision n'existe dans le RCP concernant le type de repas et le moment de la prise (par exemple au cours d'un repas), une prise du médicament 30 minutes après le début d'un repas hyper lipidique est conseillée.

Les études de bioéquivalence sont menées soit en ouvert soit en simple aveugle. Il serait préférable de les mener en simple aveugle pour minimiser tout effet psychique de la prise du médicament de référence ou du médicament test.

En cas de non inclusion de sujet celle-ci doit être motivée, décrite dans le rapport et ne peut intervenir au plus tard avant le début de la bio analyse. Elle doit si possible se faire en aveugle.

Le bio analyste opère par contre en aveugle tout au long du dosage des échantillons de l'étude.

### **Conditions de jeûne ou de non jeûne**

En général, une étude de bioéquivalence devrait être effectuée à jeun, car il s'agit de la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les formulations. Pour les produits pour lesquels le RCP recommande la prise du médicament de référence à jeun ou indépendamment de la prise alimentaire, l'étude de bioéquivalence doit donc être réalisée à jeun. Pour les médicaments pour lesquels le RCP recommande la prise du médicament de référence avec ou après repas, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée après la prise d'un repas standard.

Dans le cas où l'étude doit être effectuée dans des conditions de non jeûne, il est recommandé que le moment de l'administration du médicament par rapport à la prise alimentaire soit déterminé en fonction du RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP de référence, il est recommandé que les sujets doivent commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et prendre ce repas pendant les 30 minutes (et au moins durant 20 minutes).

Dans les études effectuées dans des conditions de non jeûne, il est recommandé que la composition du repas soit conforme au RCP du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le repas doit être riche en matières grasses (environ 50 % de la teneur calorique totale du repas) et riche en calories (environ 800 à 1000 kcal). Ce repas d'essai devrait dériver environ 150, 250 et 500 à 600 kcal de protéines, de glucides et de lipides, respectivement. La composition du repas doit être décrite en ce qui concerne la teneur en protéines, en glucides et en matières grasses (spécifiée en grammes, calories et teneur calorique relative (%)) et similaire entre les deux périodes.

Pour les médicaments présentant des caractéristiques de formulation spécifiques (p. ex. microémulsions, dispersions solides, libération modifiée), en plus d'une étude réalisée à jeun, des études sur l'effet de la nourriture sont nécessaires, sauf si le produit doit être pris uniquement à jeun ou uniquement dans l'alimentation.

## 7. LES TEMPS D'ÉCHANTILLONNAGE

- Il faut collecter un nombre suffisant d'échantillons, pour bien décrire le profil cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps [ $C = f(T)$ ].
- Le programme de prélèvement nécessite de fréquents prélèvements aux alentours du  $t_{max}$  prévisible afin de déterminer une estimation fiable du pic d'exposition (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale  $C_{max}$ ). Le programme d'échantillonnage doit être prévu pour éviter d'atteindre la  $C_{max}$  dans les premiers points de la courbe  $C = f(T)$ .

La période de prélèvement sanguin, dans les études à dose unique, doit être poursuivie au moins après 5 demi-vies d'élimination. Le programme d'échantillonnage doit permettre une estimation fiable de l'exposition au médicament, qui n'est atteinte que si l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps  $t$  [ $AUC(0-t)$ ] couvre au moins 80% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [ $AUC(0-\infty)$ ]. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du prélèvement jusqu'à  $T=72h$  [ $AUC(0-72h)$ ] peut être utilisée comme alternative à l' $AUC(0-\infty)$  pour la comparaison de l'étendue d'exposition pour des formulations à libération immédiate. Dans ce cas, une période d'échantillonnage de plus de 72h n'est pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, indépendamment de la demi-vie du médicament.

- Les intervalles entre les prélèvements successifs ne doivent, en général, pas être plus longs qu'une demi-vie.
- Dans le cas des combinaisons à doses fixes (CDF), les durées d'échantillonnage doivent être choisies pour permettre une évaluation adéquate des paramètres pharmacocinétiques de toutes les substances actives.
- Quand des dosages urinaires sont nécessaires, il faut collecter l'urine sur une période d'au moins 5 demi-vies. Si on doit mesurer le taux d'excrétion, l'intervalle de collecte de l'urine doit être le plus court possible pendant la phase d'absorption. Toutefois, conformément aux recommandations sur l'échantillonnage du plasma, l'urine n'a pas besoin d'être collectée pendant plus de 72h pour les formulations à libération immédiate. Si le taux d'excrétion est à déterminer, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible pendant la phase d'absorption.

## 8. DÉFINITION DES CARACTÉRISTIQUES À ÉTUDIER

### 8.1 Paramètres pharmacocinétiques

L'ensemble des concentrations sanguines et/ou urinaires doivent être rapportées.

Dans les études visant à déterminer la bioéquivalence après une dose unique, les paramètres pharmacocinétiques à savoir : l'AUC(O-t), l'AUC(O-∞), la surface résiduelle, la C<sub>max</sub> observée, le T<sub>max</sub>, la demi-vie et la constante d'élimination terminale doivent être déterminées.

Dans les études dont la période d'échantillonnage est de 72 h, il n'est pas nécessaire de déclarer l'AUC(O-∞) et la surface résiduelle ; il suffit de déclarer l'AUC (0-72h).

Lors de l'utilisation des données urinaires, A<sub>e</sub>(O-t) [excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant t] et, le cas échéant, R<sub>max</sub> [taux maximal de l'excrétion urinaire] doivent être déterminés.

Dans les études visant à déterminer la bioéquivalence à l'état d'équilibre (SS: steady state), avec une administration toutes les τ h, l'AUC (O-τ), la C<sub>max</sub>ss observée, la C(τ) observée et la T<sub>max</sub>ss doivent être déterminées. Il convient de plus de montrer que l'état d'équilibre est atteint en analysant les concentrations prélevées à t=0 dans les 3 jours précédents l'état d'équilibre.

Des méthodes non compartimentales doivent être utilisées pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques dans les études de bioéquivalence et être décrites de manière complète et adéquate. L'utilisation des méthodes compartimentales pour l'estimation des paramètres n'est pas acceptable.

### 8.2 Substance active et ses métabolites

L'analyse de la bioéquivalence devrait être basée sur la mesure des concentrations du composé parent (substance active) car la C<sub>max</sub> de la substance active est généralement plus sensible, pour détecter des différences entre les formulations en terme d'absorption, que la C<sub>max</sub> des métabolites.

La démonstration de la Bioéquivalence entre les composés d'origine est aussi valable pour les prodrogues inactives.

L'utilisation d'un métabolite comme un substitut pour un composé parent actif n'est pas encouragée.

Pour certaines prodrogues ayant de faibles concentrations plasmatiques et rapidement éliminées, l'étude de bioéquivalence avec la substance active est difficile à démontrer. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence avec le principal métabolite actif sans mesure du composé

parent, sous réserve de présenter toutes les données disponibles justifiant que l'exposition au métabolite reflétera celle de la substance active et que la formation de ce métabolite n'est pas saturée aux doses thérapeutiques.

Dans le cas de produits administrés sous forme d'énantiomère, l'analyte ou les analytes mesurés devront être justifiés en fonction des caractéristiques pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicologique des isomères et de la réversibilité potentielle de la conversion.

### 8.3 Substances endogènes

Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base soustractive standard (soit la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène sans administration du produit), de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent uniquement aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement.

L'échantillonnage devrait permettre de caractériser le profil de référence endogène pour chaque sujet au cours de chaque période. Souvent, une base de référence est déterminée à partir de 2 à 3 échantillons prélevés avant l'administration des produits médicamenteux (par exemple 2h, 1h avant l'administration, puis au temps 0). Dans d'autres cas, il peut être nécessaire de prélever des échantillons à intervalles réguliers pendant un ou deux jours avant l'administration afin de tenir compte des fluctuations du niveau de référence endogène dues aux rythmes circadiens.

### 8.4 L'utilisation des données urinaires

L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme substitut pour une concentration plasmatique peut être acceptable pour déterminer le degré de l'exposition quand il n'est pas possible de mesurer de manière fiable le profil de concentration plasmatique de la substance active.

Lors de l'utilisation des données urinaires, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter toutes les données disponibles justifiant que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique.

L'utilisation de données urinaires doit être justifiée si elles sont utilisées pour estimer le pic de l'exposition.

Lors de l'utilisation des données urinaires,  $A_e(0-t)$  [excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant  $t$ ] et, le cas échéant,  $R_{max}$  [taux maximal de l'excrétion urinaire] doivent être déterminés.

## 9. DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE BIOANALYTIQUE

La méthode se doit d'être bien caractérisée, totalement validée et documentée pour obtenir des résultats fiables qui peuvent être interprétés convenablement.

La validation de la méthode doit être effectuée en utilisant des échantillons (matrice biologique) de contrôle de qualité dans chaque série d'analyse.

La limite inférieure de quantification devrait être de 5% (1/20) de C<sub>max</sub> ou moins.

La limite supérieure de quantification devrait être de 120% du C<sub>max</sub> ou plus. Si cette limite supérieure n'est pas possible une dilution doit être utilisée et validée.

Les principales caractéristiques des études de bioanalyse, qui sont essentielles pour assurer l'acceptabilité de la performance et de la fiabilité des résultats d'analyse, sont à minima les suivantes :

- Sélectivité
- Spécificité
- Effet de matrice
- Exactitude et fidélité
- Effet mémoire
- Limite inférieure de quantification
- Intégrité de la dilution
- Stabilité

La ré-analyse des échantillons doit être prédéfinie dans le protocole avant le démarrage des analyses. Une nouvelle analyse des échantillons soumis pour une raison pharmacocinétique n'est pas acceptable.

L'analyse des échantillons doit se faire en aveugle (sans information sur le traitement) et par sujet.

Dans le cas des CDF, la méthode bioanalytique doit être validée pour tous les composés mesurés. Les recommandations concernant la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les études de bioéquivalence sont décrites au niveau de l'annexe IV « Guide de la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les études de bioéquivalence » de ces lignes directrices.

La bioanalyse ne peut pas débuter avant la fin de la phase clinique.

L'analyse pharmacocinétique et statistique des résultats ne peut pas débuter avant la fin de la bioanalyse.

Les analyses doivent être faites sujet par sujet sans organisation préalable des échantillons par concentration potentielle. Un run de bioanalyse se compose des échantillons inconnus, d'une courbe de calibration, des échantillons de contrôle qualité.

Des re-analyses aléatoires (ISR) doivent être analysés et représentent 7.5% de tous les échantillons avec un minimum de 100 échantillons.

## 10. LIMITES D'ACCEPTATION

Une analyse statistique doit être réalisée avec les données pharmacocinétiques collectées sur toutes les substances actives. Les intervalles de confiance à 90% du rapport test/référence de toutes les substances actives doivent se situer dans les limites d'acceptation.

Dans les études visant à déterminer la bioéquivalence après une dose unique, les paramètres à analyser sont l'AUC (0-t) AUC (0-∞) ou, le cas échéant, l'AUC (0-72h) et la C<sub>max</sub>. Pour ces paramètres, l'intervalle de confiance à 90 % pour le rapport du médicament d'essai et du médicament de référence doit être compris dans l'intervalle d'acceptation de 80,00 à 125,00 %. Pour se situer à l'intérieur de l'intervalle d'acceptation, la limite inférieure doit être  $\geq 80,00\%$  si elle est arrondie à deux décimales et la limite supérieure doit être  $\leq 125,00\%$  si elle est arrondie à deux décimales.

Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite (la C<sub>max</sub> est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique) : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC et la C<sub>max</sub> doit être resserré (90,00% à 111,11%).
- Médicaments très variables : L'élargissement de l'intervalle d'acceptation de la C<sub>max</sub> est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée. Pour cela l'étude de bioéquivalence doit être menée en design répété, avec démonstration que la variabilité intra-individuelle de C<sub>max</sub> du produit de référence dans l'étude est supérieure (>) à 30%. Dans ce cas, l'intervalle d'acceptation de C<sub>max</sub> peut être élargi en fonction du coefficient de variation (CV) intra-sujet et de la variance résiduelle. Les constantes utilisées pour le calcul des nouveaux intervalles de confiance sont celles utilisées par l'EMA et/ou la FDA selon ce qui est décrit au niveau du protocole. La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle se fait conformément aux guidelines suscitées.

## 11. ANALYSE STATISTIQUE

Le modèle précis à utiliser pour l'analyse doit être précisé au préalable dans le protocole.

L'évaluation de la bioéquivalence est faite à un intervalle de confiance (IC) de 90% pour le rapport des moyennes géométriques (test/référence) des paramètres considérés, cette méthode équivaut à 2 tests unilatéraux avec l'hypothèse nulle de bio-inéquivalence au niveau de significativité de 5% chacun. Le modèle précis qui peut être utilisé pour l'analyse doit être pré-spécifié dans le protocole.

L'analyse statistique doit tenir compte des sources de variation qui peuvent avoir un effet sur la variabilité des résultats. Les données doivent être transformées avant leur analyse à l'aide d'une transformation logarithmique.

Les paramètres pharmacocinétiques considérés (par exemple AUC, C<sub>max</sub>, C(τ)) doivent être analysés à l'aide du test ANOVA (analyse de variance).

Les termes qui doivent être utilisés dans le modèle ANOVA sont généralement : la séquence, les sujets associés aux séquences, la période et la formulation.

Un intervalle de confiance pour la différence entre les formulations à l'échelle logarithmique est obtenu à partir de la variance résiduelle obtenue à partir du modèle ANOVA. Cet intervalle de confiance est ensuite retransformé pour obtenir l'intervalle de confiance désiré pour le rapport sur l'échelle originale. Une analyse non paramétrique n'est pas acceptable.

Pour le T<sub>max</sub> (temps nécessaire pour atteindre C<sub>max</sub>) et le t<sub>1/2</sub> (temps de demi-vie plasmatique), analyses non obligatoires, un test non paramétrique sera à privilégier. Toutefois, si la libération rapide est jugée cliniquement pertinente et importante pour le début de l'action ou liée à des événements indésirables, il ne devrait pas y avoir de différence apparente entre la médiane du t<sub>max</sub> et sa variabilité entre le médicament test et le médicament de référence.

## 12. ÉVALUATION

### » Traitement des données des sujets :

Idéalement, tous les sujets participants à l'étude doivent être inclus dans l'analyse statistique. Toutefois, les sujets participants à un essai croisé qui ne fournissent pas de données évaluables pour les médicaments test et de référence (ou qui ne fournissent pas de données évaluables pour la période unique dans un essai en groupe parallèle) ne doivent pas être inclus.

Les données de tous les sujets participants à l'étude doivent être traitées de la même façon. Il n'est pas acceptable d'avoir un protocole qui précise que des sujets «de réserve» seront inclus dans l'analyse si nécessaire pour remplacer d'autres sujets qui ont été exclus. Il faut prévoir que tous les sujets traités soient inclus dans l'analyse, même s'il n'y a pas d'abandon.

Toutes les données de tous les sujets y compris les sujets incomplets ou écartés de l'étude doivent être rapportées.

» **Motifs d'exclusion :**

Une évaluation objective des résultats d'études randomisées exige que tous les sujets soient observés et traités selon les mêmes règles. Ces règles devraient être indépendantes du traitement ou des résultats. Par conséquent, la décision d'exclure un sujet de l'analyse statistique doit être prise avant le début de la bio analyse.

En principe, tout motif d'exclusion est valable à condition qu'il soit spécifié dans le protocole et que la décision d'exclusion soit prise avant la bio analyse et justifiée. Toutefois, un minimum de 12 sujets évaluables est requis.

Des exemples de motifs d'exclusion des résultats d'un sujet au cours d'une période donnée, comme les vomissements, diarrhée, état fébrile pourraient rendre le profil de concentration plasmatique en fonction du temps peu fiable. Dans des cas exceptionnels, l'utilisation concomitante de médicaments pourrait être une raison d'exclure un sujet.

Les motifs d'exclusion doivent être précisés au préalable dans le protocole et notés dans le cahier d'observation (CRF) au cours de l'étude. L'exclusion de sujets en fonction de ces motifs doit être clairement décrite et énumérée dans le rapport de l'étude.

L'exclusion de données ne peut être acceptée sur la base d'une analyse statistique ou pour des raisons pharmacocinétiques uniquement, car il est impossible de distinguer les effets de la formulation des autres effets influençant la pharmacocinétique. Dans le cas contraire, une explication détaillée devrait être apportée dans le rapport final.

Les exceptions à cette règle sont les suivantes :

- 1) Sujet n'ayant pas de concentrations mesurables ou n'ayant que de très faibles concentrations plasmatiques pour le médicament de référence. Un sujet est considéré comme ayant de très faibles concentrations plasmatiques si son AUC est inférieure à 5 % de l'AUC moyenne géométrique du médicament de référence qui devrait être calculée sans inclure les données de ce sujet.
- 2) Sujets ayant des concentrations au temps zéro non nulles > 5 % de la C<sub>max</sub> (normalement de la 2<sup>ème</sup> période). Ces sujets devraient être exclus du calcul de la bioéquivalence. Ceci ne s'applique pas aux substances endogènes

Dans le cas des formulations à libération immédiate, les exceptions ci-dessus peuvent être le résultat soit d'une non-conformité des sujets soit d'une période d'élimination (ou Washout) insuffisante, et devrait être évité dans la mesure du possible en vérifiant la cavité buccale des sujets après la prise du médicament étudié et en concevant l'étude avec une période d'élimination suffisante. Les échantillons provenant des sujets exclus de l'analyse statistique doivent quand même être dosés et les résultats listés.

- 3) L'AUC (0-t) doit couvrir au moins 80 % de l'AUC (0-∞). Les sujets ne doivent pas être exclus de l'analyse statistique si l'AUC (0-t) couvre moins de 80 % de l'AUC (0-∞), mais si le pourcentage est inférieur à 80 % dans plus de 20 % des observations, alors la validité de l'étude pourrait être discutée. Ceci ne s'applique pas si la période d'échantillonnage est de 72 heures ou plus et si l'AUC (0-72h) est utilisée au lieu de l'AUC (0-t).

### 13. RAPPORT D'ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE :

- Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit comporter une documentation complète incluant le protocole, la conduite et l'évaluation. Il doit être rédigé conformément à l'annexe III de ces lignes directrices et signé par l'investigateur principal.
- Les noms et les affiliations des investigateurs, le site de l'étude et la période de réalisation de l'étude doivent être indiquées. Les certificats d'audits, si disponibles, sont à inclure dans le rapport.
- Le rapport de l'étude doit inclure la preuve que le choix du médicament de référence est conforme au point 2 du chapitre VII de ces lignes directrices. Le rapport doit inclure également le nom du médicament de référence, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le nom du fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat.
- Le nom et la composition, le numéro et la taille du lot, les dates de fabrication et de péremption du produit test utilisé dans l'étude sont à préciser.
- Les bulletins d'analyse des lots (référence et test) utilisés dans l'étude sont à inclure dans une annexe au rapport d'étude.
- Les concentrations, les données pharmacocinétiques et les analyses statistiques sont à présenter en détails.
- Des données suffisamment détaillées pour permettre la vérification des paramètres pharmacocinétiques et de l'analyse statistique, tel que des données sur les temps réels de prélèvement sanguin, les concentrations de la substance active, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sujet dans chaque période et le schéma de randomisation, doivent être fournis dans un format électronique approprié.

- Le rapport de validation de la méthode bioanalytique selon l'annexe IV doit être inclus dans le module 5.
- Le rapport bioanalytique doit être inclus dans le module 5 incluant tous les redosages, les échantillons de contrôle de la qualité, les échantillons de réanalyse (ISR) et données de bioanalyses.
- Les Profils de dissolution comparatifs doivent être fournis. Dans le cas où les résultats de la dissolution comparative in vitro ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, les résultats de l'étude de bioéquivalence sont pris en compte. Cependant, les raisons possibles de l'écart doivent être adressées et justifiées.

## IX. MODIFICATION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET BIOÉQUIVALENCE

En cas de modifications majeures d'autorisation de mise sur le marché présentant des **répercussions significatives** sur la qualité du médicament et ayant un **impact sur la biodisponibilité**, une étude de bioéquivalence est requise, sauf justification contraire.

L'impact des modifications sur la qualité des médicaments peut être démontré par des tests de dissolution qui sont de 3 types :

1. L'essai de dissolution est effectué comme un test de libération conformément au dossier d'AMM. Ces dissolutions doivent permettre que 90% du médicament soit dissous.
2. Le test de dissolution est effectué dans le milieu décrit dans la demande de modification à des intervalles de temps permettant d'apprécier un profil complet de dissolution avec des prélèvements plus fréquents aux temps de variation les plus importants, pour la formulation proposée et celle actuellement enregistrée. Ces dissolutions doivent permettre que 90% du médicament soit dissous. La méthode doit être standardisée panier 100 rpm ou palettes 50 rpm (ou 75 rpm si justifié). Les temps de prélèvement sont effectués, pour des formes à libération immédiate, au minimum à 10, 15, 20, 30, 45, minutes.
3. L'essai de dissolution est mené dans une solution aqueuse à pH 1,2 - pH 4,5 et pH 6,8 pour la formulation proposée et celle actuellement enregistrée, à des intervalles permettant une évaluation totale du profil de dissolution (par exemples pour des formes à libération immédiate 10, 15, 20, 30, 45, 60 et 120 minutes).

*NB : Dans le cas des médicaments peu solubles, des comparaisons peuvent être faites en plus, en utilisant des milieux alternatifs qui ont été justifiés de manière appropriée.*

Les cas qui peuvent se présenter :

- a) Si les modifications apportées présentent des répercussions minimales sur la qualité du médicament, le test de dissolution effectué est celui décrit au niveau du point 1.
- b) Si les modifications apportées présentent des répercussions significatives sur la qualité du médicament, et que celui-ci est une forme à libération immédiate :

Pour les composés ayant une haute perméabilité et une haute solubilité (classe I) du système BCS, 85% doit être dissous en 30 minutes maximum, les tests de dissolution sont effectués conformément au point 1 (si  $\geq 85\%$  en 15 minutes) et/ou au point 2 (si  $< 85\%$  en 15 minutes), dans ce dernier cas un test de F2 sera calculé.

- Pour des composés ayant une faible perméabilité et une haute solubilité (classe III), les profils de dissolution sont effectués conformément aux tests de dissolution des points 1 et 2, 85% minimum doit être dissous en 15 minutes.

- Pour des composés ayant une faible solubilité (classe II et IV), les profils de dissolution sont effectués conformément aux tests de dissolution des points 1 et 3 et un test de F2 est nécessaire si <85% est dissous en 15 minutes.

Les profils de dissolution comparatifs du médicament concerné avant et après la modification doivent être similaires, en calculant f2.

Les modifications ainsi que les tests ou essais préconisés sont résumés au niveau du tableau ci-dessous.

## TABLEAU N°2

### Résumé des tests et essais préconisés pour les modifications mineures et majeures

MODIFICATIONS	TESTS / ESSAIS PRÉCONISÉS
Modifications apportées présentent des répercussions minimales sur la qualité.	Le test de dissolution est mené comme un test de libération selon la soumission pour la demande d'enregistrement (dissolution du point 1 du présent chapitre).
Modifications apportées présentent des répercussions significatives sur la qualité	<p>Si la modification est apportée à un médicament à libération immédiate contenant une substance active de classe I (haute perméabilité et haute solubilité) du système BCS : 85% doit être dissous en 30 minutes dans les milieux utilisés dans la demande de modification (dissolution de(s) point(s) 1 et/ou 2 du présent chapitre).</p> <p>Si la modification est apportée à un médicament contenant une substance active de classe III (faible perméabilité et haute solubilité) du système BCS : Le test de dissolution est mené dans le milieu décrit dans la demande à des intervalles de 10, 15, 20, 30, 45, minutes, pour la formulation proposée et actuellement enregistrée (dissolution des points 1 et 2 du présent chapitre).</p> <p>Si la modification est apportée à un médicament contenant une substance active de classe II ou IV (faible solubilité) du système BCS : L'essai de dissolution est mené dans une solution aqueuse à pH 1,2 - pH 4,5 et pH 6,8 pour les formulations proposées et actuellement enregistrées, à des intervalles tels que 10, 15, 20, 30, 45, 60 et 120 minutes (dissolution des points 1 et 3 du présent chapitre).</p> <p>Dans le cas des médicaments peu solubles, des comparaisons peuvent être faites en utilisant en plus, des milieux alternatifs qui ont été justifiés de manière appropriée.</p>
Les modifications apportées présentent des répercussions significatives sur la qualité du médicament et peuvent avoir un impact sur la biodisponibilité, notamment :	<p>Des essais in vivo de bioéquivalence doivent être effectués, sauf justification contraire.</p> <p>Des dispenses peuvent être prises en considération si une corrélation in vitro / in vivo (CIVIV) a été prouvée.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement du site de fabrication de la substance active.</li> <li>- Changement du site de fabrication du produit fini.</li> <li>- Changement de la formule avec introduction d'excipients à impact sur la biodisponibilité.</li> <li>- Modifications majeures dans le procédé de fabrication.</li> <li>- Formes à libération modifiée.</li> </ul>	

## X. RENOUVELLEMENT QUINQUENNAL DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET BIOÉQUIVALENCE

Toute demande de renouvellement quinquennal (RQ) de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments commercialisés et n'ayant pas fait l'objet de démonstration de la bioéquivalence, doit comporter, outre les documents exigés, la documentation relative aux études de bioéquivalence.

Les anciennes études de bioéquivalence réalisées selon les exigences et les recommandations des directives internationales en vigueur à la date où a été effectuée l'étude de bioéquivalence et le dépôt du dossier initial sont acceptées à condition que le médicament objet de cette étude n'ait subi aucune modification majeure nécessitant une étude de bioéquivalence. Les référentiels utilisés pour ces études anciennes doivent être fournis.

Dans le cas des médicaments qui répondent aux critères de dispenses cités dans le chapitre V de ces lignes directrices, la documentation concernant la justification de la dispense de la bioéquivalence doit être déposée avec le dossier de demande de renouvellement quinquennale de l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament.

## XI. RÉFÉRENCES

- WHO guidelines on Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (revision)
- Annex 5, WHO Technical Report Series 1003, 2017
- General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products (Annex 5, WHO Technical Report Series 1003, 2017);
- Annex 6, WHO Technical Report Series 1003, 2017
- Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability: Annex 7 in : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series; N°992 - 2015)
- World Health Organization - annex 7-WHO Technical Report Series, No. 961, 2011: WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing.
- Annex 8, WHO Technical Report Series 992, 2015
- Annex 8, WHO Technical Report Series 937, 2006
- Annex 9, WHO Technical Report Series 996, 2016
- World Health Organization" Proposal To Waive In Vivo Bioequivalence Requirements For The WHO Model List Of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms"
- Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms

- List of International Comparator products, WHO list of recommended comparator products;
- WHO/PQT/medicines: Guidance Document (15 February 2017) Clarification with Respect to a Stringent Regulatory Organization as Applicable to the Stringent Regulatory Authority (SRA).
- Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (revision)
- General background notes and list of international comparator pharmaceutical products
- Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products
- List of International Comparator products.
- ICH E8 : General Considerations for Clinical Trials.
- ICH E6 (R1): Lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques.
- ICH E9 : Principes statistiques pour les essais cliniques.
- ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports.
- ICH M10 draft Guideline in development on Bioanalytical Method Validation
- ICH M9 biopharmaceutics classification system-based biowaivers
- Classification System (BCS) at FIP “international pharmaceutical federation” website: [http://www.fip.org/bcs\\_monographs](http://www.fip.org/bcs_monographs).
- Lignes directrices de la FDA SUPAC (Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, Manufacturing Equipment Addendum and In Vivo Bioequivalence Documentation).
- Harmonised Arab Guideline on Bioequivalence of Generic Pharmaceutical Product final version 03/2014;
- CPMP/EWP/4151/00 rev 1 : Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD);
- Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1
- Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95Rev1);
- Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (CPMP/EWP/239/95);
- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).
- Pharmacokinetic studies in man (Eudralex, Volume3,3CC3a);
- Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology : Q2(R1)
- Lignes directrices sur la biodisponibilité/la bioéquivalence 2015 - République du Congo

## XII. ANNEXES

**ANNEXE I :** Présentation des dispositions réglementaires du décret n° 2.17.429 du Jourmada al Akhir 1440 (14 Mars 2019) et les articles retenus du décret n°2-12-198 du 21 rejab 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

---

**ANNEXE II :** Documentation à fournir dans le cas de bioexonération

---

**ANNEXE III :** Modèle -types du protocole et du rapport des études de bioéquivalence

---

**ANNEXE IV :** Guide de la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les études de bioéquivalence

---

**ANNEXE V :** Méthode de dissolution et comparaison des courbes

# ANNEXE I

## Présentation des dispositions réglementaires du décret n° 2.17.429 du Jourmada al Akhir 1440 (14 Mars 2019) et des articles retenus du décret n°2-12-198 du 21 rejeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

### I. DÉFINITIONS

Pour l'application du paragraphe 6 de l'article 2 de la loi n°17-04 susvisée, on entend par:

#### 1. Bioéquivalence :

L'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'une substance active, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

#### 2. Biodisponibilité :

La quantité de la substance active libérée à partir d'une forme pharmaceutique et absorbée, qui pénètre dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.

#### 3. Spécialité de référence:

Le médicament princeps avec lequel le médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en tant que spécialité générique, est censé être interchangeable dans la pratique clinique. La spécialité de référence sera donc le médicament princeps commercialisé au Maroc ou au niveau international, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies.

Si le médicament princeps n'est plus commercialisé ni au Maroc ni au niveau international, le Ministre de la santé, après avis d'un comité dont il fixe la composition et les modalités de fonctionnement, désigne le médicament de référence qui peut être utilisé pour la détermination de la bioéquivalence et ce, conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé relatives aux choix des comparateurs.

#### 4. Pathologies graves :

Les maladies graves mettant en jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une efficacité thérapeutique.

#### 5. Transposition industrielle latérale :

Le transfert du procédé de fabrication d'un médicament ou la reproduction dudit procédé dans un ou plusieurs sites installés au Maroc autre que le site initial situé au Maroc ou à l'étranger. Dans ce cas, le procédé de fabrication ainsi que la composition qualitative et quantitative du produit fini restent identiques, et les équipements de fabrication restent identiques ou équivalents.

#### 6. Transposition d'échelle ascendante:

L'augmentation de la taille des lots par l'augmentation de la capacité de production lors de la fabrication des lots industriels.

## II. ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE

Conformément aux dispositions de l'article 8 de la loi n°17-04 précitée, la démonstration de la bioéquivalence est obligatoire pour tout médicament générique fabriqué localement ou importé sous réserve des dispenses prévues au présent décret.

Les études de bioéquivalence doivent être réalisées dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur en matière d'essais cliniques.

### 1. Médicaments génériques fabriqués localement

Pour les médicaments génériques fabriqués localement ou importés en produit intermédiaire, les études de bioéquivalence sont à réaliser sur le premier lot industriel libéré par le pharmacien responsable conformément aux spécifications y relatives contenues dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, même si ce dossier comporte déjà une étude de bioéquivalence réalisée dans le pays d'origine. Le cas échéant, les études de bioéquivalence pour les formes orales solides à action systémique peuvent être réalisées sur un lot pilote tel que défini par le décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, avec confirmation par des études de dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle ascendante.

La transposition industrielle latérale ne donne pas lieu à une nouvelle étude de bioéquivalence refaite au Maroc. Toutefois, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, doit fournir le rapport de l'étude de bioéquivalence réalisée avant la transposition ainsi que le profil de dissolution comparatif du médicament générique fabriqué localement avec le médicament princeps.

### 2. Médicaments génériques importés

Pour les médicaments génériques importés en tant que produit fini ou en vrac, l'étude de bioéquivalence réalisée à l'étranger est acceptée à condition qu'elle doit avoir été réalisée sur un lot industriel, ou le cas échéant, sur un lot pilote selon les mêmes exigences prévues au point 1 du présent chapitre.

Si la taille du lot industriel est inférieure à 100.000 unités, les études de bioéquivalence doivent être réalisées sur le même lot industriel.

## III. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique présentée comme générique d'une spécialité de référence doit comporter, outre les pièces constituant le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, une étude de bioéquivalence.

L'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché se fera dans le respect de la réglementation en vigueur. Cette autorisation ne sera octroyée qu'après évaluation et validation des études de bioéquivalence par le Ministère de la santé.

## IV. DISPENSES DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

En application des dispositions de l'article 2, (paragraphe 6) de la loi n°17-04 précitée, les cas de dispenses des études de bioéquivalence sont les suivants:

1. La duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité générique ayant une Autorisation de Mise sur le Marché en cours de validité au Maroc et qui a fait l'objet d'une étude de bioéquivalence validée par le Ministère de la santé et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et le fabricant de la substance active sont les mêmes que ceux de ladite spécialité générique.
2. La duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité princeps ayant une Autorisation de Mise sur le Marché en cours de validité au Maroc et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et le fabricant de la substance active sont les mêmes que ceux de ladite spécialité princeps.
3. Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques, sur les différents dosages d'un médicament d'une même formulation, sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des substances actives ainsi que sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) sont énumérées dans les chapitres suivants :

### **Chapitre premier : Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques**

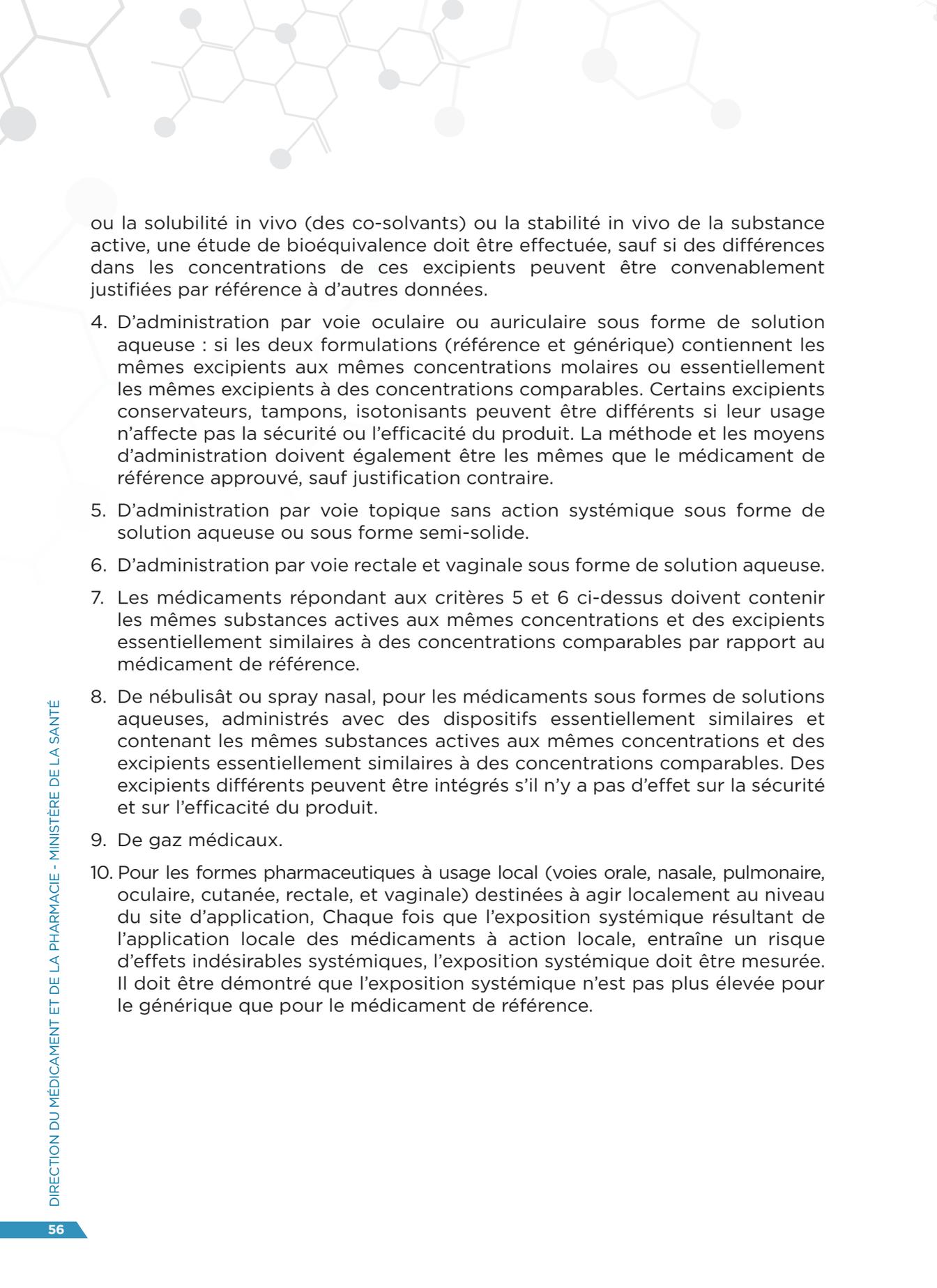
Sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux critères scientifiques suivants, en cas :

1. D'administration par voie parentérale en solution aqueuse ou en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse : Les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires pour les médicaments administrés par voie parentérale en solution aqueuse, contenant la même substance active avec les mêmes excipients ou des excipients similaires à des concentrations comparables.

Certains excipients (antioxydants, conservateurs, tampons,...) peuvent être différents s'ils n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit.

2. De présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral.
3. De présentation en poudre ou en comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse.

Les médicaments répondant aux critères 2 et 3 ci-dessus doivent contenir des substances actives aux mêmes concentrations molaires et des excipients essentiellement comparables sur le plan concentration. Si la formulation comporte des excipients qui peuvent affecter le transit gastro-intestinal tel que le sorbitol ou le mannitol, ou des excipients qui peuvent affecter l'absorption (tensio-actifs ou d'excipients qui peuvent influencer les protéines de transport),



ou la solubilité in vivo (des co-solvants) ou la stabilité in vivo de la substance active, une étude de bioéquivalence doit être effectuée, sauf si des différences dans les concentrations de ces excipients peuvent être convenablement justifiées par référence à d'autres données.

4. D'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse : si les deux formulations (référence et générique) contiennent les mêmes excipients aux mêmes concentrations molaires ou essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables. Certains excipients conservateurs, tampons, isotonisants peuvent être différents si leur usage n'affecte pas la sécurité ou l'efficacité du produit. La méthode et les moyens d'administration doivent également être les mêmes que le médicament de référence approuvé, sauf justification contraire.
5. D'administration par voie topique sans action systémique sous forme de solution aqueuse ou sous forme semi-solide.
6. D'administration par voie rectale et vaginale sous forme de solution aqueuse.
7. Les médicaments répondant aux critères 5 et 6 ci-dessus doivent contenir les mêmes substances actives aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables par rapport au médicament de référence.
8. De nébulisât ou spray nasal, pour les médicaments sous formes de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires et contenant les mêmes substances actives aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables. Des excipients différents peuvent être intégrés s'il n'y a pas d'effet sur la sécurité et sur l'efficacité du produit.
9. De gaz médicaux.
10. Pour les formes pharmaceutiques à usage local (voies orale, nasale, pulmonaire, oculaire, cutanée, rectale, et vaginale) destinées à agir localement au niveau du site d'application, Chaque fois que l'exposition systémique résultant de l'application locale des médicaments à action locale, entraîne un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique doit être mesurée. Il doit être démontré que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le générique que pour le médicament de référence.

## **Chapitre II : Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation**

Sont dispensés des études de bioéquivalence, les différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site, lorsque :

- La composition qualitative des différents dosages est identique,
  - » Et le rapport entre substances actives et excipients est le même pour tous les dosages. Ce rapport peut être différent pour les excipients d'enrobage, les colorants, les arômes et les excipients des gélules dans le cas des formulations à libération immédiate ;
  - » Et dans le cas des faibles dosages des substances actives, le rapport entre les quantités des différents excipients est le même, sauf la quantité du diluant qui peut être différente pour compenser la quantité en substance active ;
  - » Et une étude de bioéquivalence a été effectuée sur au moins le dosage le plus élevé, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité pour les substances actives à pharmacocinétique linéaire dans la zone thérapeutique ou non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) plus que proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.
- Ou une étude de bioéquivalence a été effectuée sur le dosage le plus élevé et le dosage le plus faible, pour les substances actives à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) moins proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.
- Une étude de la dissolution comparative in vitro a été effectuée entre le ou les dosages inclus dans l'étude de bioéquivalence et les autres dosages exonérés.

## **Chapitre III : Dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) de l'OMS des substances actives**

### **Section première :**

Pour les formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique, les études de la dissolution in vitro peuvent être utilisées pour démontrer l'équivalence entre un médicament générique et une spécialité de référence dans les cas suivants :

- a) La substance active a une solubilité élevée et une perméabilité complète (classe I du système de classification biopharmaceutique) ; et la dissolution in vitro du produit fini est soit très rapide (> 85% en 15 min) ou aussi rapide (> 85% en 30 min) par comparaison avec le médicament de référence.

b) La substance active a une solubilité élevée et une perméabilité limitée (classe III du système de classification biopharmaceutique) ; et la dissolution in vitro est très rapide (> 85% en 15 min) par comparaison avec le médicament de référence.

Pour les médicaments répondant aux critères a) et b) cités ci-dessus, les excipients susceptibles d'influencer la biodisponibilité doivent être qualitativement et quantitativement les mêmes. En général, l'utilisation des mêmes excipients en quantités similaires est préférable. Aussi le profil de la dissolution comparative, lorsqu'il est requis, entre le générique et le princeps doit être similaire pour chaque dosage compte tenu des exigences spécifiques citées dans la section 5 ci-après.

### Section 2 :

Pour l'application des exigences de la section 1 ci-dessus, il est fait référence aux données figurant au niveau des listes publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé, ou au niveau des journaux et revues scientifiques reconnus à l'échelle internationale.

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique, est tenu de démontrer la solubilité et la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) conformément aux exigences mentionnées au niveau des sections 3 et 4 ci-après, s'il est dans l'incapacité de fournir les données de la littérature,

### Section 3 :

L'étude de la solubilité du(es) principe(s) actif(s) doit être réalisée dans le respect des exigences suivantes :

- Quantité : la dose unique maximale de la substance active (mg),
- Milieu de dissolution : minimum, 3 solutions tampons autorisées dans cet intervalle [de préférence à un pH de 1,2 (HCl) - 4,5 (Tampon Acétate) et 6,8 (tampon phosphate)] et en plus au pKa, si elle est dans l'intervalle du pH indiqué,
- Volume du milieu : inférieur ou égal à ( $\leq$ ) 250 ml,
- Température : 37 plus ou moins ( $\pm$ ) 1 °C,
- Répétitions : au moins deux pour chaque pH,
- Méthode : méthode par agitation en flacon ou méthode similaire avec justification,
- La vérification du pH doit être faite avant et après ajout de la substance active.

Dans ces conditions :

- Une substance active est considérée comme hautement soluble si la dose thérapeutique maximale se dissout entièrement dans 250 ml ou moins de solvant à tous les pH de la plage physiologique (1,2 à 6,8) à 37 $\pm$ 1°C.
- Une substance active est considérée comme faiblement soluble si la dose thérapeutique maximale ne se dissout pas complètement dans 250 ml de solvant à tout pH compris dans la plage physiologique (1,2 à 6,8) à 37  $\pm$  1°C.

#### Section 4 :

L'étude de la perméabilité du(es) substance(s) active(s) doit être faite selon l'une des méthodes suivantes :

- Une étude de l'absorption in vivo chez l'être humain qui peut se faire soit par étude du bilan de masse ou une étude de biodisponibilité absolue
- Une étude de la perfusion intestinale in vivo ou in situ des modèles animaux
- Une étude de perméabilité in vitro en utilisant une monocouche de cellules épithéliales cultivées (par ex.Caco-2) réalisée avec une méthode validée en utilisant des substances actives à perméabilités connues.

Dans ces conditions :

- Une substance active est considérée comme hautement perméable si le taux de l'absorption est supérieur ou égal à ( $\geq$ ) 85 % de la dose administrée.
- Une substance active est considérée comme faiblement perméable si le taux de l'absorption est inférieur à ( $<$ ) 85 % de la dose administrée.

#### Section 5 :

L'étude de la dissolution comparative entre le médicament générique et le médicament princeps doit être faite pour chaque dosage en respectant les exigences suivantes :

- Quantité: une unité de la concentration pour laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée ;
- Méthode: appareil à palette ou appareil à panier ;
- Vitesse d'agitation :
- Appareil à palette : 50 tr/min ou 75 tr/min,
- Appareil à panier : 100 tr/min ;
- Milieu de dissolution : tampons aqueux à pH 1,0 à 1,2 - 4,5 et 6,8 ;
- Volume du milieu : inférieur ou égal à ( $\leq$ ) 900 ml ;
- Température du milieu :  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  ;
- Temps d'échantillonnage : 10, 15, 20, 30 et 45 min ;
- Répétitions : au moins 12 unités par dosage et par Ph.

L'étude de la dissolution comparative entre le générique et le médicament de référence doit comporter un rapport de la validation analytique.

Les résultats de l'étude doivent comporter un tableau récapitulatif des résultats individuels, un calcul des moyennes avec coefficient de variation (CV%), un résumé graphique, et un calcul du facteur de similarité  $f_2$  si nécessaire.

## Section 6 :

Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) des substances actives sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux substances actives ou plus en combinaisons fixes ; à condition que tous ces substances actives appartiennent aux classes I ou III du système de classification biopharmaceutique et que les excipients répondent aux conditions énoncées dans la section 1 ci-dessus. Dans le cas contraire, l'étude de bioéquivalence in vivo est nécessaire.

## Section 7 :

Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) des substances actives ne sont pas applicables en cas :

- De formulations sublinguales, buccales,
- De formulations orodispersibles si absorption dans la cavité buccale.

## Section 8 :

Le rapport d'étude d'une dispense des études de bioéquivalence doit comporter une évaluation des risques en matière de sécurité et d'efficacité justifiant la dispense précitée

### **Chapitre IV : Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV)**

La dispense des études de la bioéquivalence peut être basée sur la réalisation d'études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) du niveau A qui établit une relation étroite (point par point) entre la vitesse de dissolution in vitro et la vitesse d'entrée in vivo (absorption dans l'organisme).

On entend par corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété in vitro d'une forme pharmaceutique orale (généralement le taux ou la quantité de la substance active dissoute) et une réponse pertinente in vivo (par exemple, la concentration plasmatique de la substance active ou la quantité de la substance active absorbée).

### **Chapitre V : Modifications du dossier d'AMM**

Toute modification susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité d'un médicament générique commercialisé au Maroc, notamment le changement du fabricant d'un médicament, la modification majeure de son procédé de fabrication ou le changement du fabricant de sa substance active, doit faire l'objet d'une étude de bioéquivalence.

## Chapitre VI : Cas d'exigence de bioéquivalence

Nonobstant les dispositions de dispenses citées ci-dessus, les études de la bioéquivalence demeurent requises pour les médicaments suivants du fait que la différence de la biodisponibilité peut affecter l'équivalence thérapeutique de ces médicaments avec les spécialités de référence :

- a. Les médicaments suivants à action systémique administrés par voie orale :
  - médicaments à usage critique destinés à traiter des pathologies graves;
  - médicaments à marge thérapeutique étroite;
  - médicaments ayant des problèmes de biodisponibilité connus, et médicaments ayant une pharmacocinétique compliquée par une absorption incomplète, par une élimination ou par un métabolisme élevé lors du premier passage ;
  - médicaments dont les substances actives ont des propriétés physicochimiques défavorables notamment une instabilité ou une faible solubilité.
- b. Les médicaments administrés par voie non orale et non parentérale à action systémique.
- c. Les médicaments à action systémique et à libération modifiée ;
- d. Les médicaments contenant plusieurs substances actives dont l'un nécessite des études de bioéquivalence ;
- e. Les médicaments à action locale qui ne doivent pas passer dans la circulation sanguine générale.

Dans les cas cités aux points a), b), c), d), et e) précités, l'équivalence est établie à travers soit les études cliniques comparatives soit les études pharmacodynamiques comparatives soit les études pharmacocinétiques.

## Chapitre VII : Renouvellement quinquennal des AMM

Les établissements pharmaceutiques industriels commercialisant, à la date de publication du présent décret au Bulletin Officiel, des médicaments génériques n'ayant pas fait l'objet d'une étude de la bioéquivalence, ou dont les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques sont en cours d'instruction à ladite date, sont tenus de compléter le dossier de demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché desdits médicaments génériques, par une étude de bioéquivalence conformément aux dispositions du décret précité n°2-12-198, tel qu'il a été modifié et complété par le décret n° 2.17.429 et ce, à compter du 02 janvier 2020.

## **Chapitre VIII : Origine des médicaments**

L'acquisition des médicaments objet d'études de bioéquivalence par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit être dûment justifiée par un document prouvant l'origine desdits médicaments.

## **Chapitre IX : Produits biologique**

La démonstration de la bioéquivalence ne concerne pas les médicaments d'origine biologique et ceux issus de la biotechnologie tels que les vaccins, les sérums d'origine animale, les médicaments dérivés stables du sang, les macromolécules protéiques et polyosidiques administrés par voie parentérale.

Toutefois, la réalisation d'essais précliniques et cliniques demeure exigée.

# ANNEXE II

---

## Documentation à fournir dans le cas de bioexonération

- NON DE SPECIALITE
  - DCI
  - DOSAGE
  - NOM ET ADRESSE DU FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE
  - NOM ET ADRESSE DU FABRICANT DU PRODUIT FINI
- 

## A. BIOEXONERATION BASEE SUR LE SYSTEME DE CLASSIFICATION BCS

### 1. Justification de l'exonération

#### 1.1. Substance Active

Confirmer que le médicament test contient la même substance active que le comparateur.

#### 1.2. Index thérapeutique de la substance active :

Joindre une copie de l'étiquetage du comparateur (médicament de référence) et des références bibliographiques utilisées pour prouver que le médicament ne présente pas un index thérapeutique étroit pour toutes les indications autorisées.

#### 1.3. Propriétés pharmacocinétiques de la substance active

Joindre une copie des références bibliographiques utilisées pour documenter les propriétés pharmacocinétiques (linéarité pharmacocinétique ou raisons de la non-linéarité).

#### 1.4. Forme galénique

Confirmer:

- la forme galénique est un produit à libération immédiate à action systémique.
- la posologie est limitée à l'administration orale.
- l'absence d'absorption au niveau buccale.

### 2. Solubilité

Ces tests sont à réaliser sur la source de substance active qui sera utilisée dans la forme commercialisée.

#### 2.1. Dose thérapeutique maximale de la substance active

Joindre une copie de l'étiquetage du comparateur afin de documenter la dose unique maximale pouvant être administrée en une seule administration (par exemple, deux comprimés à la fois).

## 2.2. Stabilité du médicament dans la plage de pH physiologique

Discuter de la stabilité de la substance active dans les milieux à pH de 1,2, 4,5 et 6,8 (expérimental) et dans le tractus gastro-intestinal (bibliographie).

Discuter de la capacité de la méthode analytique à distinguer la substance active de ses produits de dégradation.

## 2.3. Méthode de détermination de la solubilité

Décrire la méthode et les conditions (par exemple, la méthode par agitation en flacon à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ )

Indiquer également le lieu du protocole d'étude de solubilité.

Indiquer les pH avant et après ajout de la substance.

## 2.4. Dates d'étude de solubilité

Indiquer les dates du protocole d'étude, de la réalisation de l'étude et du rapport d'étude.

## 2.5. Validation de la méthode d'analyse

Fournir les résultats.

## 2.6. Résultats

Indiquer le site de l'étude de solubilité.

Présenter sous forme de tableau les résultats de la solubilité en fonction du pH.

## 2.7. Représentation graphique de la solubilité en fonction du pH

Joindre la représentation graphique du profil de solubilité en fonction du pH sur la base des données ci-dessus.

## 3. Perméabilité (Absorption)

Plusieurs possibilités existent, les points 3.1 à 3.5 peuvent être utilisés indifféremment.

### 3.1. Études de bilan de masse humain

Résumer les résultats de toutes les études trouvées dans la littérature.

Joindre une copie des références décrivant les études du bilan de masse humain de la substance active.

Dans ce cas, faire une analyse critique des métabolites formés et leur possibilité de formation pré-systémique.

### 3.2. Études de biodisponibilité absolue chez l'homme

Résumer les résultats de toutes les études trouvées dans la littérature.

Joindre une copie des références décrivant la biodisponibilité absolue de la substance active chez l'homme.

### 3.3. Études de biodisponibilité relative chez l'homme

Résumer les résultats de toutes les études trouvées dans la littérature et de l'absence d'influence de la forme pharmaceutique sur les paramètres de quantité absorbée (AUC). Une analyse de l'influence sur les Cmax sera effectuée.

Joindre une copie des références décrivant la biodisponibilité absolue de la substance active chez l'homme.

### 3.4. Études de la perfusion intestinale in vivo ou in situ des modèles animaux.

Résumer les résultats de toutes les études trouvées dans la littérature.

Joindre une copie des références.

### 3.5. Études de perméabilité in vitro en utilisant une monocouche de cellules épithéliales cultivées (par ex.Caco-2) réalisée avec une méthode validée en utilisant des substances actives à perméabilités connues.

Résumer les résultats de toutes les études trouvées dans la littérature.

Joindre une copie des références.

*NB : Cette partie n'est pas nécessaire si les substances actives sont incluses dans la liste des substances actives éligibles à l'exonération des études de bioéquivalence telle que arrêtée par l'OMS et si le promoteur peut justifier l'absence d'influence de paramètres tel que polymorphismes, taille des particules, type cristallin, présence de solvates hydrate et que le sel ou l'ester est le même que celui de la liste publiée.*

## 4. Médicament test

### 4.1 Tableau de la composition de la ou des formulations proposées à la commercialisation et de celles utilisées pour les études comparatives de dissolution

Préciser le numéro de lot et la date de péremption.

Présenter sous forme de tableau la composition de chaque dosage de produit.

Pour les formes posologiques orales solides, le tableau ne doit contenir que les ingrédients contenus dans le noyau du comprimé ou le contenu d'une gélule.

Les ingrédients du pelliculage/gélule, le cas échéant, doivent être présentés sur un autre tableau.

Les lots de Biowaiver doivent être au moins à l'échelle pilote (10% de l'échelle de production ou 100 000 gélules ou comprimés selon la valeur la plus grande) et la méthode de fabrication doit être identique à celle de l'échelle de production.

## 5. Le Comparateur

### 5.1. Produit de comparaison

Le nom du produit, le numéro de lot et la date de péremption doivent être clairement visibles sur l'étiquetage.

Présenter une copie du Résumé des caractéristiques du produit.

Présenter une copie de l'étiquetage du produit de comparaison.

### 5.2. Nom et adresse du fabricant du produit de comparaison

### 5.3. Composition qualitative (et quantitative, si disponible) du produit de comparaison

Présenter sous forme de tableau la composition du produit comparateur en se basant sur les informations disponibles.

Précisez la source d'information.

5.4. Identifier la source du produit de comparaison (le lieu d'achat), le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison

Joindre des copies des documents suivants prouvant les conditions énoncées:

- Un document justifiant l'achat du médicament comparateur.
- Une Documentation vérifiant le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison depuis le moment de l'achat jusqu'au début de l'étude.

## 6. Comparaison des formulations du médicament test et du comparateur

6.1. Identifier tous les excipients présents dans les deux produits, connus pour avoir un impact sur les processus de solubilisation, de stabilité et d'absorption in vivo

Un résumé basé sur la littérature du mécanisme par lequel ces effets sont connus devrait être inclus et une discussion complète pertinente incluse, le cas échéant.

**6.2. Identifier toutes les différences qualitatives (et quantitatives, le cas échéant) entre la composition du médicament test et celle du produit de comparaison**

Les données obtenues et les méthodes utilisées pour déterminer la composition quantitative du produit de comparaison, doivent être résumées.

**6.3. Fournir un commentaire détaillé sur l'impact de toute différence entre la composition du générique et celle des produits de comparaison en ce qui concerne la libération du médicament et l'absorption in vivo**

## **7. Dissolution Comparative In Vitro**

Les milieux suivants sont demandés pH 1.2, 4.5, 6.8 sans surfactant et milieu CQ. Méthodes panier 100 rpm ou palette 50 ou 75 rpm si justifié.

### **7.1. Dissolution comparative in vitro**

Les informations concernant les études comparatives de dissolution doivent être incluses ci-dessous afin de fournir des preuves suffisantes à l'appui de la demande d'exonération.

### **7.2. Dates de l'étude de dissolution**

Indiquer les dates du protocole d'étude, de la conduite de l'étude et du rapport d'étude.

### **7.3. Résumé des conditions de dissolution et de la méthode décrite dans le(s) rapport(s) d'étude**

**7.3.1 Milieu de dissolution: composition, température, volume et méthode de désaération.**

**7.3.2 Type d'appareil et vitesse(s) d'agitation utilisée(s)**

**7.3.3 Nombre d'unités utilisées**

**7.3.4 Collecte des échantillons: méthode de collecte, heures d'échantillonnage, manipulation, filtration et stockage des échantillons**

**7.3.5 Dérogations au protocole d'échantillonnage**

### **7.4. Résumés des résultats de l'étude ou des études de dissolution**

Fournir un résumé sous forme de tableau des résultats individuels et moyens avec le% CV, un résumé graphique et tout calcul utilisé pour déterminer la similarité des profils de dissolution.

### **7.5. Résumés des conclusions tirées d'études de dissolution**

Fournir un résumé des études réalisées.

### **7.6. Spécifications de dissolution**

Fournir les spécifications de dissolution proposées.

## **8. Discussion et conclusion**

## **9. Références**

## **10. tableaux et figures**

## **11 Annexes**

## B. BIOEXONERATION BASEE SUR LES DOSAGES

### 1- Justification de l'exonération

#### 1.1 Étude de bioéquivalence

Confirmer les résultats de l'étude ou des études de bioéquivalence.

Présenter les résultats simplifiés de :

- La méthode analytique
- La validation analytique
- Les résultats
- Les paramètres pharmacocinétiques
- Les conclusions de l'étude

#### 1.2 Confirmer la possibilité de l'exonération d'études pour les autres dosages

##### Pharmacocinétique linéaire

Nombres d'études réalisées

Formes à libération modifiée

### 2. Médicament test

#### 2.1 Tableau de la composition de la ou des formulations proposées à la commercialisation et de celles utilisées pour les études comparatives de dissolution

Préciser le numéro du lot et la date de péremption.

Présenter sous forme de tableau la composition de chaque dosage de produit.

Pour les formes posologiques orales solides, le tableau ne doit contenir que les ingrédients contenus dans le noyau du comprimé ou le contenu d'une gélule.

Les ingrédients du pelliculage/gélule, le cas échéant, doivent être présentés sur un autre tableau.

Les lots de Biowaiver doivent être au moins à l'échelle pilote (10% de l'échelle de production ou 100 000 gélules ou comprimés selon la valeur la plus grande) et la méthode de fabrication doit être identique à celle de l'échelle de production.

#### 2.2 Analyses critiques des excipients et des conditions de composition

### 3. Dissolution comparative in vitro

Les milieux suivants sont demandés pH 1.2, 4.5, 6.8 sans surfactant et milieu CQ.

Méthodes panier 100 rpm ou palette 50 ou 75 rpm si justifié

### **3.1 Dissolution comparative in vitro**

Les informations concernant les études comparatives de dissolution doivent être incluses ci-dessous afin de fournir des preuves suffisantes à l'appui de la demande d'exonération.

### **3.2 Dates de l'étude de dissolution**

Indiquer les dates du protocole d'étude, de la conduite de l'étude et du rapport d'étude.

### **3.3 Résumé des conditions de dissolution et de la méthode décrite dans le (s) rapport (s) d'étude**

#### **3.3.1 Milieu de dissolution: composition, température, volume et méthode de désaération**

#### **3.3.2 Type d'appareil et vitesse (s) d'agitation utilisée (s)**

#### **3.3.3 Nombre d'unités utilisées**

#### **3.3.4 Collecte des échantillons: méthode de collecte, heures d'échantillonnage, manipulation, filtration et stockage des échantillons**

#### **3.3.5 Collecte des échantillons: méthode de collecte, heures d'échantillonnage, manipulation, filtration et stockage des échantillons**

#### **3.3.6 Dérogations au protocole d'échantillonnage**

### **3.4 Résumés des résultats de l'étude ou des études de dissolution**

Fournir un résumé sous forme de tableau des résultats individuels et moyens avec le % CV, un résumé graphique et tout calcul utilisé pour déterminer la similarité des profils de dissolution.

### **3.5 Résumés des conclusions tirées d'études de dissolution**

Fournir un résumé des études réalisées.

### **3.6 Spécifications de dissolution**

Fournir les spécifications de dissolution proposées.

## **4. Discussion et conclusion**

## **5. Références**

## **6. tableaux et figures**

## **7 Annexes**

## C. BIOEXONERATION BASEE SUR LES SOLUTIONS

### 1. Justification de l'exonération

#### 1.1 produit en solution

Confirmer que le médicament test contient la même substance active que le comparateur et la même concentration.

#### 1.2 Index thérapeutique de la substance active

Joindre une copie de l'étiquetage du comparateur et des références bibliographiques utilisées pour prouver que le médicament ne présente pas un index thérapeutique étroit pour toutes les indications autorisées.

#### 1.3 Propriétés pharmacocinétiques de la substance active

Joindre une copie des références bibliographiques utilisées pour documenter les propriétés pharmacocinétiques (linéarité pharmacocinétique ou raisons de la non-linéarité).

#### 1.4 Forme posologique

Confirmer:

- la forme posologique est un produit à libération immédiate à action systémique.
- la posologie est limitée à l'administration orale.
- l'absence d'absorption au niveau buccale.

### 2. Médicament test

#### 2.1 Tableau de la composition de la ou des formulations proposées à la commercialisation et de celles utilisées pour les études comparatives de dissolution

Préciser le numéro du lot et la date de péremption

Présenter sous forme de tableau la composition de chaque dosage de produit.

Les lots de Biowaiver doivent être au moins à l'échelle pilote (10% de l'échelle de production) et la méthode de fabrication doit être identique à celle de l'échelle de production.

#### 2.2 Composition qualitative (et quantitative, si disponible) du produit de comparaison

Présenter sous forme de tableau la composition du produit comparateur en se basant sur les informations disponibles.

Préciser la source d'information.

### 3. Le comparateur

#### 3.1 Produit de comparaison

Le nom du produit, le numéro de lot et la date de péremption doivent être clairement visibles sur l'étiquetage.

Présenter une copie du Résumé des caractéristiques du produit.

Présenter une copie de l'étiquetage du produit de comparaison.

### **3.2 Nom et adresse du fabricant du produit de comparaison**

### **3.3 Composition qualitative (et quantitative, si disponible) du produit de comparaison**

Présenter sous forme de tableau la composition du produit comparateur en se basant sur les informations disponibles.

Préciser la source d'information.

### **3.4 Identifier la source du produit de comparaison (le lieu d'achat), le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison**

Joindre des copies des documents suivants prouvant les conditions énoncées:

- Un document justifiant l'achat du médicament comparateur.
- Une documentation vérifiant le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison depuis le moment de l'achat jusqu'au début de l'étude.

## **4. Comparaison des formulations du médicament test et du comparateur**

### **4.1 Confirmer que les deux produits ont la même concentration**

### **4.2 Identifier tous les excipients présents dans les deux produits, connus pour avoir un impact sur les processus de solubilisation, de stabilité et d'absorption in vivo**

Un résumé basé sur la littérature du mécanisme par lequel ces effets sont connus devrait être inclus.

### **4.3 Identifier toutes les différences qualitatives (et quantitatives, le cas échéant) entre la composition du médicament générique et celle du produit de comparaison**

Les données obtenues et les méthodes utilisées pour déterminer la composition quantitative du produit de comparaison, doivent être résumées.

### **4.4 Fournir un commentaire détaillé sur l'impact de toute différence entre la composition du médicament test et celle des produits de comparaison en ce qui concerne la libération du médicament et l'absorption in vivo.**

## **5. Discussion et conclusion**

## **6. Références**

## **7. tableaux et figures**

## **8 Annexes**

## D. BIOEXONERATION BASEE SUR LES PRODUITS A ADMINISTRATION ET ACTION LOCALES

### 1. Justification de l'exonération

#### 1.1 Produit étudiés

Confirmer que le médicament test contient la même substance active que le comparateur et le même dosage.

#### 1.2 Index thérapeutique de la substance active

Joindre une copie de l'étiquetage du comparateur et des références bibliographiques utilisées pour prouver que le médicament ne présente pas un index thérapeutique étroit pour toutes les indications autorisées.

#### 1.3 Propriétés pharmacocinétiques de la substance active

Joindre une copie des références bibliographiques utilisées pour documenter les propriétés pharmacocinétiques et l'absence d'absorption.

#### 1.4 Forme posologique

Confirmer:

- la forme posologique est un produit à libération immédiate à action locale
- la posologie
- l'absence d'absorption systémique

### 2. Médicament test

#### 2.1 Tableau de la composition de la ou des formulations proposées à la commercialisation et de celles utilisées pour les études comparatives de dissolution

Préciser le numéro du lot et la date de péremption

Présenter sous forme de tableau la composition de chaque dosage de produit.

Les lots de Biowaiver doivent être au moins à l'échelle pilote (10% de l'échelle de production) et la méthode de fabrication doit être identique à celle de l'échelle de production.

#### 2.2 Composition qualitative (et quantitative, si disponible) du produit

Présenter sous forme de tableau la composition du produit comparateur en se basant sur les informations disponibles.

Préciser la source de l'information.

### 3. Le comparateur

#### 3.1 Produit de comparaison

Le nom du produit, le numéro de lot et la date de péremption doivent être clairement visibles sur l'étiquetage.

Présenter une copie du Résumé des caractéristiques du produit.

Présenter une copie de l'étiquetage du produit de comparaison.

#### 3.2 Nom et adresse du fabricant du produit de comparaison

### **3.3 Composition qualitative (et quantitative, si disponible) du produit de comparaison**

Présenter sous forme de tableau la composition du produit comparateur en se basant sur les informations disponibles.

Préciser la source de l'information.

### **3.4 Identifier la source du produit de comparaison (le lieu d'achat), le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison**

Joindre des copies des documents suivants prouvant les conditions énoncées:

- Un document justifiant l'achat du médicament comparateur.
- Une documentation vérifiant le mode d'expédition et les conditions de stockage du produit de comparaison depuis le moment de l'achat jusqu'au début de l'étude.

## **4. Comparaison des formulations du médicament test et du comparateur**

### **4.1 Confirmer que les deux produits ont la même concentration**

### **4.2 Confirmer que les deux produits sont sous la même forme**

### **4.3 Identifier tous les excipients présents dans les deux produits, connus pour avoir un impact sur les processus de solubilisation, de stabilité et d'absorption in vivo**

Un résumé basé sur la littérature du mécanisme par lequel ces effets sont connus devrait être inclus.

### **4.4 Identifier toutes les différences qualitatives (et quantitatives, le cas échéant) entre la composition du médicament test et celle du produit de comparaison**

Les données obtenues et les méthodes utilisées pour déterminer la composition quantitative du produit de comparaison, doivent être résumées.

### **4.5 Fournir un commentaire détaillé sur l'impact de toute différence entre la composition du médicament test et celle des produits de comparaison en ce qui concerne la libération du médicament et l'absorption in vivo.**

## **5. Comparaison des performances**

### **5.1 Confirmer que les deux produits ont les mêmes caractéristiques physico-chimiques**

### **5.2 Identifier tous les tests prouvant l'équivalence des formulations in vitro**

Un résumé basé sur la littérature doit être inclus et une discussion complète pertinente incluse.

### **5.3 Confirmer que les deux produits ont les mêmes résultats sur les tests in vitro pertinents**

### **5.4 Fournir un commentaire détaillé sur l'impact de toute différence sur la performance in vivo.**

## **6. Discussion et conclusion**

## **7. Références**

## **8. tableaux et figures**

## **9 Annexes**

# ANNEXE III

Ces modèles sont basés sur les ICH, Certaines rubriques ne sont pas toujours pertinentes pour les études de bioéquivalence, dans ce cas indiquer N.A. Des sous rubriques peuvent être ajoutés.

## MODÈLE-TYPE DU PROTOCOLE DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE :

### - Page de titre

Titre de l'étude	
Identifiant du protocole (N°/ code)	
N° version du protocole	La dernière version approuvée
Promoteur (représentant le cas échéant)	Nom et coordonnées
Type de l'étude	
Phase d'élaboration de l'étude	
Conception de l'étude (si non précisé dans le titre)	
Investigateur (s)	<b>Investigateur principal</b> : nom, qualification et coordonnées <b>Co-investigateur (s)</b> : nom, qualification et coordonnées <b>Autres participants</b> : responsables analyse, statisticiens, pharmacologues, pharmaciens...
Lieu (x) de l'étude	<b>Centre de l'étude ainsi que les autres services, laboratoires ou établissements ayant participé à l'étude</b> : nom, adresse et téléphone
Produits à l'étude	<b>Produit de référence</b> : nom du médicament, DCI, dosage, forme pharmaceutique ..... <b>Produit test</b> : nom du médicament, DCI, dosage, forme pharmaceutique....
Déclaration que l'étude est menée conformément au BPC/ICH/Guidelines et exigences réglementaires locales en vigueur	

### - Résumé / Synopsis

### - Liste des abréviations

## I. INTRODUCTION

Contexte scientifique et justification

## II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectif principal et objectifs secondaires s'il y a lieu

## III. METHODOLOGIE

### 1. Plan de l'étude

- La description du type de l'étude à réaliser (ouverte ou simple aveugle.....)
- La configuration de l'étude (croisée, parallèle ou autres)
- La randomisation
- Les produits à l'étude
- La population à l'étude et le nombre de participants à inclure
- La durée totale de l'étude en précisant l'ordre et la durée de toutes les périodes de l'étude, y compris les périodes qui précèdent la randomisation et qui suivent le traitement, les périodes de retrait du traitement et la période de washout
- Fournir un schéma de la conception et des étapes de l'étude

### 2. Population de l'étude

#### » Critères d'inclusion

En général :

- **Age** : plus de 18 ans (ou de préférence une marge de 18- 55ans)
- **Sexe** : les participants peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Toutefois, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être considéré en fonction de la molécule à l'étude
- **Poids, taille** : indice de masse corporelle de préférence entre 18,5 et 30 kg / m<sup>2</sup>
- **Etat de santé** : antécédents, données cliniques et biologiques et autres (ECG, radio .....), traitement médicamenteux en cours...
- **Tabagisme et Abus de drogue ou d'alcool** : les participants doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Si des fumeurs modérés sont inclus, ils doivent être identifiés comme tels et les influences possibles de leur participation sur les résultats de l'étude doivent être examinées dans le protocole
- **Phénotypage génétique** : s'il y a lieu (en fonction de la molécule)
- **Consentement éclairé** : tous les participants à l'étude doivent être capables de donner un consentement éclairé
- Respect de la durée d'intervalle entre deux études de bioéquivalence

#### » Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion devraient être précisés et justifiés, notamment :

- Difficulté d'évaluation
- Difficulté de suivi
- Problèmes administratifs
- Exclure les sujets sous sauvegarde de justice

#### » Critères de retrait

Préciser :

- Quand et comment retirer un participant de l'étude ou annuler le traitement avec les produits à l'étude
- Le suivi mené à l'égard des participants qui ne sont plus traités avec les produits à l'étude ou qui ont été retirés de l'essai.

*NB : les participants qui abandonnent ne devraient généralement pas être remplacés.*

#### » Nombre de participants

Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?

- Coefficient de variation (le cas échéant)
- Le niveau de signification souhaité (5%)
- La puissance statistique souhaitée «soit au moins 80% de la puissance»
- Intervalle de confiance (90%)
- Autres paramètres : à préciser

#### » Modalités de recrutement

Indiquer comment le recrutement est prévu

#### » La randomisation

Préciser :

Le moment de la réalisation

Les modalités techniques

L'identification des responsables

### 3. Critères de jugement

Critères «à priori» de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués

### 4. Produits à l'étude

- Produit de référence
- Produit test
- Autres s'il y a lieu

Le nom des produits à l'étude, la dose, les schémas posologiques (justification), la voie, le mode d'administration, les données pharmacologiques détaillées et les modalités d'administration doivent être précisés.

## IV- DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

### 1. La présélection/inclusion

- Définir la période de présélection
- Définir le responsable de la visite de présélection
- Définir le lieu où doit se dérouler cette visite
- Lecture et remise de la note d'information au sujet
- Indiquer si un délai de réflexion minimum entre l'information et la signature du consentement est nécessaire et préciser le cas échéant sa durée
- Signature du consentement libre et éclairé du sujet avant toute procédure de l'étude
- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- Examen clinique
- Décrire la réalisation des examens complémentaires nécessaires à l'inclusion du sujet dans le protocole
- Décrire les données enregistrées dans le cahier d'observation (CRF : Case Report Form)
- Randomisation du sujet

### 2. Dispositions et précautions à prendre durant l'étude

- Décrire les conditions hygiéno-diététiques
- Définir les précautions générales
- Définir les précautions spécifiques à l'étude s'il y'a lieu

### 3. Périodes d'administration

- Description et déroulement des différentes périodes

### 4. Modalité d'administration, contrôle de l'observance

- Décrire les modalités d'administration des produits
- Décrire les modalités de contrôle de l'observance

### 5. Évaluation de la tolérance clinique

- Décrire les modalités de la surveillance médicale prévue

### 6. Modalités en cas de sortie prématurée de l'étude

La sortie du protocole se fera :

- Soit par décision délibérée du participant
- Soit par nécessité, après décision de l'investigateur, dans les cas suivants :
  - non-respect des conditions de l'étude (mauvaise compliance du sujet au traitement ou prise intercurrente de médicaments)
  - apparition d'un évènement ou un effet indésirable grave.
- Décrire les modalités de suivi des participants en cas de sortie prématurée de l'essai (examen de suivi, analyses complémentaires, modalités de suivi...)

## 7. Prélèvements pour l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques

- Décrire la méthode de prélèvement, l'étiquetage des tubes, la conservation, le stockage et le conditionnement
- Décrire le schéma de prélèvement

## 8. Visite de fin d'étude

### V- GESTION DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

- Tous les événements indésirables doivent être enregistrés dans le cahier d'observation
- Procédure à suivre en cas d'effets indésirables graves
- Notification des effets indésirables à l'autorité compétente et au Comité d'éthique indépendant ou Comité de Protection des Personnes

### VI- MONITORAGE DE L'ÉTUDE ET CONTRÔLE QUALITÉ

- Description des modalités de monitoring de l'étude

## VII- ÉTUDE PHARMACOCINETIQUE

### 1. Méthode de dosage

- Appareillage
- Méthode d'extraction et de dosage

### 2. Analyse pharmacocinétique

- Définir les paramètres pharmacocinétiques à analyser ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ )

### 3. Méthode bioanalytique

Critère de validation de la méthode bioanalytique

## VIII- ANALYSE STATISTIQUE

- Méthodes et logiciels utilisés
- Intervalles d'acceptation à adopter

## IX- CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

- Confirmation que l'étude a été menée conformément aux principes éthiques
- Accord du comité d'éthique indépendant ou du comité de protection des personnes

## X- ASSURANCE

Au nom du promoteur marocain (dans le cas d'une étude de bioéquivalence réalisée au Maroc)

## XI- RÉFÉRENCES

## XII- ANNEXES

## MODÈLE-TYPE DE RAPPORT DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

### 1. Page de titre

<b>Titre de l'étude</b>	
Type de l'étude	
<b>Phase d'élaboration de l'étude</b>	
Conception de l'étude (si non précisée dans le titre)	
<b>Identifiant de l'étude (N°/code)</b>	
Lieu (x) de l'étude	<b>Centre de l'étude ainsi que les autres services, laboratoires ou établissements ayant participé à l'étude</b> : nom, adresse et téléphone
<b>Produit test</b>	Nom, DCI, dosage, forme, présentation.....
<b>Produit de référence</b>	Nom, DCI, dosage, forme, présentation.....
<b>Nombre de participants</b>	
Promoteur (représentant le cas échéant)	Nom et coordonnées
<b>Identifiant du protocole (N°/code)</b>	
Dates de l'étude	<ul style="list-style-type: none"><li>• Date du début de l'étude</li><li>• Date de fin de l'étude</li><li>• Date de l'arrêt anticipé de l'étude, le cas échéant</li><li>• Autre (s) : date de chaque période d'administration ...</li></ul>
Nom des Investigateur (s)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Investigateur principal: nom, qualification et coordonnées</li><li>• Co-investigateur (s): nom, qualification et coordonnées</li><li>• Autres : responsables analyse, statisticiens, pharmaciens.....</li></ul>
Déclaration BPC/BPL	
Date du rapport	

### 2. Résumé

Un bref résumé de l'étude

### 3. Table des matières

### 4. Liste des abréviations et définition des termes

### 5. Éthique

#### 5.1. Comité d'éthique indépendant (CEI) ou Comité de protection des personnes (CPP)

- Préciser le nom du comité chargé de l'examen de l'étude ainsi que le nom des différents membres et leur fonction
- Fournir une copie de l'avis du comité d'éthique indépendant ou du comité de protection des personnes au niveau de l'annexe

## 5.2. Étude menée conformément à l'éthique

Confirmation que l'étude a été menée conformément aux principes éthiques

## 5.3. Information et consentement des participants

- Fournir une note d'information comportant tous les renseignements écrits représentatifs, ainsi qu'un modèle du formulaire type de consentement (avec la langue de préférence)
- Décrire comment et quand le consentement libre et éclairé a été obtenu relativement à l'inscription des participants.

## 6. Investigateurs et structure administrative de l'étude

- Décrire la structure administrative de l'étude à savoir :
  - Investigateur principal : nom, qualification et coordonnées
  - Co-investigateur (s) : nom, qualification et coordonnées
  - Autres: responsables analyse, statisticiens, pharmacologues, pharmaciens...
  - Centre de l'étude ainsi que les autres services, laboratoires ou établissements ayant participé à l'étude: nom et coordonnées
- Transmettre une liste des investigateurs et de leurs affiliations, de leur rôle dans l'étude et de leurs compétences (curriculum vitae ou l'équivalent) ainsi qu'une liste analogue des autres personnes dont la participation a influencé matériellement sur le déroulement de l'étude
- Signature de l'investigateur principal

## 7. Introduction

Contexte scientifique et justification (une page maximum)

## 8. Objectifs de l'étude

Description des objectifs de l'étude (objectif principal et objectifs secondaires s'il y'a lieu)

## 9. Plan de l'étude

### 9.1. Conception et plan d'ensemble de l'étude - description

- Description du plan expérimental de l'étude et sa conception
- Représentation graphique de la conception
- Le protocole et toute modification devraient figurer et un spécimen du cahier d'observations (une page seulement)
  - Les renseignements transmis devraient comprendre :
  - Les traitements étudiés

- La population à l'étude et le nombre de participants à inclure
- Le niveau et la méthode d'insu
- La configuration de l'étude (croisée, parallèle ou autres) la randomisation, l'ordre et la durée de toutes les périodes de l'étude, y compris les périodes qui précèdent la randomisation et qui suivent le traitement, les périodes de retrait du traitement

## 9.2. Discussion au sujet de la conception de l'étude

- Il faut discuter en détails la conception et le plan de l'étude :
- Le recours à une conception croisée ou parallèle ou autres
- La sélection de volontaires sains ou de patients
- La randomisation ou autres techniques, le cas échéant, pour éviter les biais de sélection
- Le nombre de participants et le coefficient de variation (cv)
- La conduite des études de bioéquivalence à jeun ou en alimentation
- La justification de la dose (dose unique /doses multiples /dose unique supra thérapeutique)
- La justification de l'intervalle posologique pour les études à doses multiples, le cas échéant
- La justification de la période d'élimination « washout » qui doit être suffisamment longue (au moins 5 fois la demi-vie)
- Le choix du produit de référence

## 9.3. Sélection de la population à l'étude

### 9.3.1. Critères d'inclusion

En général, les participants doivent présenter les caractéristiques suivantes :

**Age** : l'âge des participants doit être entre 18ans et 55 ans

**Poids/taille** : un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Sexe** : les participants peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Toutefois, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être considéré en fonction de la molécule à l'étude

**Etat de santé** : antécédent, données cliniques et biologiques et autres (ecg, radio )

**Tabagisme et abus de drogue ou d'alcool** : les participants doivent de préférence être non-fumeurs et n'avoir aucun antécédent d'abus d'alcool ou de drogues. Si des fumeurs modérés sont inclus, ils doivent être identifiés comme tels et les influences possibles de leur participation sur les résultats de l'étude devraient être examinées dans le protocole.

**Consentement éclairé:** tous les participants à l'étude devraient être capables de donner un consentement éclairé

**Phénotypage génétique:** le phénotypage des participants peut être envisagé pour les études de médicaments qui sont connus par un métabolisme lié au phénotype (polymorphisme génétique)

### 9.3.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion devraient être précisés ainsi que leur justification. Notamment :

- difficulté d'évaluation
- difficulté de suivi
- problèmes administratifs
- exclure les sujets sous sauvegarde de justice

### 9.3.3. Participants éliminés du traitement ou de l'évaluation

Décrire les motifs préalables à l'élimination des participants de l'observation ou de l'évaluation du traitement. De même que la nature et la durée de toute observation prévue dans le cadre du suivi de ces participants.

## 9.4. Traitements

### 9.4.1. Traitements administrés

### 9.4.2. Produits à l'étude

- Il faut donner une brève description des produits à l'étude (nom, composition, teneur, numéro de lot, date de fabrication et la date de péremption).
- Si on a utilisé plus d'un lot de produit à l'étude, il faut identifier, les participants ayant reçu chaque lot.

### Produit de référence :

- La sélection du produit de référence pour les applications nationales est fournie en détails dans le décret de bioéquivalence et les présentes lignes directrices.
- Les éléments suivants sont à préciser :
  - le nom du produit de référence
  - le pays d'origine du produit de référence
  - le numéro de lot
  - la date de fabrication
  - la date de péremption
  - le nom et l'adresse du fabricant et le N° d'AMM
  - le nom et l'adresse du fournisseur du produit de référence

- une copie de la facture datée du distributeur ou de la pharmacie auprès de qui le produit de référence a été acheté. L'adresse du distributeur/pharmacie doit être clairement visible sur la facture.
- les résultats de l'analyse pharmaceutique : le pourcentage de la teneur du produit de référence, mesurée par le même EPI et dans les mêmes conditions que pour le produit test, par rapport à la teneur indiquée sur l'emballage

### Produit test :

Les éléments suivants sont à préciser :

- le numéro de lot
- la taille et la date de fabrication du lot
- le pourcentage de la teneur du produit test, mesurée par dosage dûment validé, par rapport à la
- teneur indiquée sur l'emballage
- le test de dissolution in vitro du produit test
- la teneur en substance active du produit de référence doit être proche de celle mentionnée sur l'étiquette et la différence entre les deux produits comparés ne devrait pas être de plus de  $\pm 5\%$ .

#### 9.4.3. Méthode de répartition des participants entre les groupes de traitement :

- Une description détaillée de la méthode de randomisation, notamment de la manière dont on l'a exécutée doit être précisée
- Un tableau des codes de randomisation, de l'identificateur de participant et du traitement réparti doit également figurer

*NB : Tous les participants ayant fait l'objet d'une randomisation dans l'étude devraient être inclus dans le schéma de randomisation, y compris ceux qui n'ont pas terminé l'étude (ces derniers devraient alors être identifiés comme tels).*

#### Exemple : Schéma de randomisation du plan croisé pour la comparaison du produit test (T) et du produit de référence (R)

Sujet			Période	
Numéro	Identifiant	Séquence	Période 1 (date)	Période 2 (date)
001	A	TR	T	R
002	B	RT	R	Aucune donnée
003	C	RT	R	T
004	D	RT	Aucune donnée	Aucune donnée

#### 9.4.4. Sélection des doses à l'étude :

- Les doses utilisées dans l'étude ainsi que les schémas posologiques doivent être justifiés :
  - **schéma à dose unique** : en principe les études de bioéquivalence se font à dose unique
  - **schéma à doses multiples** : cette alternative ne sera acceptable que si le promoteur peut fournir une justification adéquate

#### 9.4.5. Sélection et chronologie de la dose :

- Décrire la chronologie (heure de la journée, intervalle) de l'administration et la relation entre l'administration et les repas
- Dans le cas où l'étude doit être effectuée dans des conditions à non jeun, il est recommandé que l'heure de la prise du médicament par rapport à la consommation de nourriture soit conforme au RCP du produit de référence
- En général, une étude de bioéquivalence doit être effectuée dans des conditions à jeun car cela est considéré comme étant la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les formulations.
- Pour les produits où le RCP recommande la prise du médicament de référence à jeun, l'étude de bioéquivalence devra alors être réalisée dans des conditions à jeun.
- Pour les produits où le RCP recommande la prise du médicament de référence après ingestion de nourriture, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée dans des conditions à non jeun.
- Dans les cas où l'information est nécessaire à la fois à l'état nourri et à jeun, il est acceptable de conduire soit deux études croisées distinctes en deux phases ou une étude croisée en quatre phases.
- Il faudrait également fournir les renseignements suivants par rapport à la prise de dose :
  - le type, le volume et la température du liquide absorbé
  - la composition exacte du repas et qui doit suivre en général les recommandations. En cas d'utilisation d'une autre composition, une justification doit être fournie.
  - la normalisation de la posture et de l'activité physique peut être nécessaire

#### 9.4.6. Insu :

Décrire les méthodes spécifiques qui servent à assurer l'insu

Préciser les groupes de personnes concernés par l'insu ainsi que le niveau d'insu :  
participants/investigateurs/évaluateur  
ouvert/simple aveugle

*NB : généralement, les études de bioéquivalence devraient être menées en simple aveugle: les participants ignorent quel produit ils reçoivent (produit test ou produit de référence, cependant, l'investigateur connaît le traitement.*

#### **9.4.7. Traitement(s) antérieur(s) et concomitant(s)**

- Dans le cas où l'administration de médicaments en concomitance est inévitable, il faudrait décrire les médicaments autorisés avant et pendant l'étude, que leur utilisation ait été consignée ou non, en signalant (la dose et l'heure d'ingestion)
- Il faudrait discuter de la manière dont un traitement concomitant autorisé pourrait influencer sur les résultats, en raison d'une interaction entre les médicaments ou d'effets directs sur les paramètres de l'étude.
- Il faudrait expliquer la manière de constater les effets indépendants des traitements concomitants et des traitements à l'étude.

#### **9.4.8. Respect du traitement**

Décrire les mesures prises afin d'assurer et de documenter le respect du traitement, notamment la responsabilité à l'égard des produits à l'étude ainsi que les mesures prises pour la surveillance des événements médicamenteux.

### **9.5. Variables d'efficacité (paramètres pharmacocinétiques) et d'innocuité**

#### **9.5.1. Mesures d'efficacité (paramètres pharmacocinétiques) et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif**

- Décrire les variables d'efficacité (paramètres pharmacocinétiques) et d'innocuité spécifiques à évaluer, leur calendrier, les méthodes de mesure des variables et les personnes responsables des mesures.
- Représenter dans un tableau récapitulatif, la fréquence et la chronologie des mesures d'efficacité et d'innocuité.
- Décrire les moyens d'obtenir des données sur les événements indésirables, de même que toute échelle d'évaluation spécifique utilisée, toute procédure de suivi prévue en cas d'événements indésirables ou toute tentative de reprise du traitement prévu.
- Décrire toute évaluation des événements indésirables par l'investigateur, le promoteur ou un groupe externe.

#### **9.5.2. Pertinence des mesures**

- En règle générale, le sang est le fluide biologique que l'on prélève pour doser les concentrations d'analyte dans le sérum ou le plasma. En cas d'utilisation d'autres prélèvements biologiques, autres que sanguins. Ceux-ci doivent être présentés dans cette section ainsi que la raison pour laquelle un prélèvement différent a été effectué.

- Le volume total des prélèvements de fluides par sujet et à chaque phase de l'étude doit être présenté en regard de la sécurité du sujet et des répercussions potentielles sur les données de la concentration du plasma.
- L'évaluation de la biodisponibilité devra se faire à partir du composé d'origine. Si l'évaluation devait se faire à partir du métabolite, il faudrait en donner la raison dans cette section.

### 9.5.3. Principales variables d'efficacité

NA

### 9.5.4. Mesure des concentrations des médicaments

- Décrire le programme d'échantillonnage :
  - un nombre de prélèvements suffisant pour décrire adéquatement le profil de concentration plasmatique en fonction du temps est requis.
  - L'heure exacte où les échantillons sont prélevés, ainsi que le temps écoulé par rapport à l'administration du produit, doit être enregistrée.
- Décrire toute relation entre l'administration de produits, les prélèvements et l'ingestion d'aliments, la posture et les effets éventuels de l'administration d'un traitement concomitant.
- Décrire les méthodes d'estimation utilisées pour calculer les différents paramètres pharmacocinétiques.
- Les moyennes et les coefficients de variation devraient être donnés pour chacun des paramètres et chacune des formes pharmaceutiques.
- Les concentrations des produits (test et de référence) de chaque participant en fonction du temps d'échantillonnage devraient être présentées sous forme de tableaux. Il faudrait fournir les concentrations mesurées, non rajustées.
- Tout écart par rapport au protocole (par exemple, échantillons manquants ou prélevés tardivement) devrait être indiqué clairement dans ces tableaux.

### 9.5.5. Assurance de la qualité des données

- Décrire brièvement les systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité mis en œuvre afin de veiller à la qualité des données.
- Si aucun système n'est utilisé, il faudrait le mentionner.
- Si le promoteur a utilisé une procédure de vérification indépendante interne ou externe, elle devrait être mentionnée et décrite.

## 9.6. Méthodes statistiques prévues dans le protocole et détermination de la taille de l'échantillon

### 9.6.1. Plans statistiques et analytiques

- Décrire les analyses statistiques prévues au protocole et toute modification apportée.

- Décrire les analyses, les comparaisons et les tests statistiques prévus et non pas effectivement utilisés.
- Si plus d'une approche analytique est plausible, il faudrait identifier l'approche prévue.
- Si on a prévu des motifs afin d'exclure de l'analyse des participants pour lesquels on dispose de données, ces motifs devraient faire l'objet d'une description.
- La surveillance prévue des résultats de l'étude devrait faire l'objet d'une description, s'il existe un comité de surveillance des données, contrôlé par le promoteur ou de l'extérieur, il faudrait décrire sa composition, ses méthodes de fonctionnement.

### **9.6.2. Détermination de la taille de l'échantillon**

- Mentionner la taille prévue de l'échantillon et la justification de celle-ci.
- Faire part des méthodes de calcul de la taille de l'échantillon, de même que de leurs dérivations ou sources de référence.
- Communiquer les estimations utilisées dans les calculs et donner des explications sur la manière dont on les a obtenues.

## **9.7. Modification du déroulement de l'étude ou des analyses prévues**

- Toute modification apportée après le début de l'étude au déroulement ou aux analyses prévues devrait faire l'objet d'une description.
- Décrire les moments et les motifs des modifications, la méthode employée afin de décider des modifications, les personnes ou les groupes responsables des modifications et la nature et le contenu des données disponibles.

## **10. Participants à l'étude**

### **10.1. Participants rejetés :**

- Préciser le nombre de participants soumis à la sélection à des fins d'inclusion et la répartition des motifs de non inclusion des participants pendant la sélection.
- Préciser le nombre de participants randomisés, inscrits et ayant terminé chaque phase de l'étude, de même que les motifs de tous les rejets après la randomisation, regroupés par traitement et par motif principal.
- Une liste de tous les participants rejetés de l'étude après l'inscription, répartis par groupe de traitement, et comportant un identificateur de participant, le motif spécifique du rejet, le traitement (produit et dose), la dose cumulative (s'il y a lieu).

*NB : Il faudrait tenir une comptabilité précise de tous les participants inscrits à l'étude, au moyen de tableaux intégrés au rapport (un tableau récapitulatif est souvent utile).*

*Il faudrait préciser si les participants sont suivis pendant toute la durée de l'étude, malgré l'arrêt de l'administration du produit.*

## **10.2. Ecarts par rapport au protocole :**

Tous les écarts importants ou majeurs par rapport au protocole (liés aux critères d'inclusion ou de non inclusion à l'étude, au déroulement de l'étude, au traitement des participants ou à leur évaluation...) devraient faire l'objet d'une description, être résumés de façon appropriée et regroupés en catégories distinctes.

Il faudrait dresser la liste de tous les participants qui correspondent à ces écarts par rapport au protocole.

## **11. Évaluation de l'efficacité (paramètres pharmacocinétiques)**

### **11.1. Ensemble de données analysées**

- NA

### **11.2. Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base**

- Les données sur les groupes relatives aux caractéristiques démographiques et aux caractéristiques de base critiques des participants, devraient être présentées.
- La comparabilité des groupes de traitement par rapport à toutes les caractéristiques.
- pertinentes devrait être représentée, le cas échéant, au moyen de tableaux ou de graphiques.
  - Les variables critiques comprennent généralement :
  - Les variables démographiques : âge, sexe, origine ethnique.
  - Les facteurs pathologiques (cas du patient).
  - Les autres variables qui peuvent être pertinentes : tabagisme, consommation d'alcool, régimes spéciaux.
- Présentation de l'ensemble de ces données, y compris les valeurs de laboratoire et tous les traitements administrés en concomitance à chaque participant randomisé (répartis par traitement) au moyen de listes tabulaires par participant.

### **11.3. Mesures du respect du traitement**

- NA

## **11.4. Résultats en matière d'efficacité (paramètres pharmacocinétiques) et mise en tableaux des données de chaque participant**

### **11.4.1. Analyses d'efficacité (paramètres pharmacocinétiques)**

- La méthode statistique pour évaluer la bioéquivalence est basée sur des intervalles de confiance de 90 % pour le rapport des moyennes géométriques de la population (test/référence) pour les paramètres considérés.
- Les paramètres pharmacocinétiques à l'étude (AUC<sub>0-t</sub>, ASC<sub>0-∞</sub> et C<sub>max</sub>) doivent être analysés en utilisant une analyse de la variance (ANOVA). Les données doivent être transformées avant l'analyse à l'aide d'une transformation logarithmique.
- Un intervalle de confiance pour la différence entre les formulations à l'échelle logarithmique est obtenu à partir du modèle ANOVA. Cet intervalle de confiance est ensuite reconverti pour obtenir l'intervalle de confiance souhaité pour le rapport à l'échelle d'origine.
- Le modèle précis à utiliser pour l'analyse doit être précisé au préalable dans le protocole.
- La même procédure devrait être poursuivie pour l'analyse des paramètres des tests à l'état d'équilibre et les valeurs cumulatives excrétées, si nécessaire.

### **11.4.2. Questions statistiques et analytiques**

- Décrire l'analyse statistique utilisée, en fournissant une documentation détaillée des méthodes statistiques.
- Traiter les caractéristiques importantes de l'analyse, notamment les méthodes particulières utilisées, le traitement des abandons et des données manquantes.
- Préciser et expliquer toute modification de l'analyse.

#### **11.4.2.1. Rajustements dus aux variables**

- NA

#### **11.4.2.2. Traitement des abandons et des données manquantes**

- Un nombre suffisant de participants doit être sélectionné pour pallier aux abandons ou aux retraits possibles car les participants qui abandonnent ne devraient généralement pas être remplacés.
- Tous les abandons et les retraits doivent être documentés pour chaque participant, en précisant leur date et leurs raisons.
- Les données sur les concentrations doivent être fournies pour l'ensemble des participants.
- Les procédures de traitement des données manquantes devraient faire l'objet d'une description détaillée.

#### **11.4.2.3. Analyses intérimaires et surveillance des données**

NA

#### **11.4.2.4. Etudes multicentriques**

- NA

#### **11.4.2.5. Comparaison multiple et multiplicité**

- NA

#### **11.4.2.6. Utilisation d'un «sous-ensemble d'efficacité» des participants**

- NA

#### **11.4.2.7. Etudes produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence**

- NA

#### **11.4.2.8. Examen des sous-groupes**

- NA

#### **11.4.3. Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction**

- En plus de tableaux et de graphiques qui représentent les données de groupe, les données individuelles sur les réactions et d'autres renseignements pertinents à l'étude devraient être présentés sous forme de tableaux.

#### **11.4.4. Dose du produit, concentration du médicament et relations avec la réaction**

- NA

#### **11.4.5. Interactions médicament-médicament et médicament-maladie**

#### **11.4.6. Représentations par participant**

- NA

#### **11.4.7. Conclusions au sujet de l'efficacité (paramètres pharmacocinétiques)**

- Les conclusions importantes au sujet de l'efficacité (paramètres pharmacocinétiques) devraient être décrites avec concision, en tenant compte de tous les paramètres, les approches statistiques et les résultats des analyses.

## 12. Évaluation de l'innocuité

### 12.1. Ampleur de l'exposition

- NA

### 12.2. Événements indésirables (EI)

#### 12.2.1. Bref résumé des événements indésirables

- Tous les événements indésirables survenus au cours de l'étude devraient être décrits dans un bref exposé et représentés dans des tableaux

*NB : Ce récapitulatif peut reprendre les renseignements pertinents présentés dans les sections de 12.2.1 à 12.2.4 au lieu de présenter chacune de ces sections de façon séparée*

#### 12.2.2. Représentation des événements indésirables

- Tous les événements indésirables qui surviennent après le début des produits à l'étude devraient être représentés dans des tableaux récapitulatifs.
- Les tableaux devraient comporter :
  - les variations des signes vitaux et toute modification en laboratoire qui sont considérées comme des événements indésirables graves ou d'autres événements indésirables importants
  - la liste de tous les événements indésirables, le nombre de participants dans chaque groupe de traitement où l'événement s'est manifesté et le taux de survenue.
- le rapport devrait comporter un tableau récapitulatif supplémentaire de comparaison du produit de référence et du produit test, sans numéro d'identification des participants et limité aux événements indésirables relativement fréquents.

#### 12.2.3. Analyse des événements indésirables

La représentation fondamentale des taux d'événements indésirables décrite devrait servir à comparer les taux entre les groupes de référence et de test.

#### 12.2.4. Liste des événements indésirables par participant

Dresser la liste de tous les événements indésirables chez un participant, y compris la survenue du même événement à plusieurs reprises, en mentionnant à la fois le terme recommandé et le terme utilisé à l'origine par les investigateurs .

### 12.3. Décès, autres événements indésirables graves et autres événements indésirables importants

#### 12.3.1. Liste de décès, d'autres événements indésirables graves et d'autres événements indésirables importants

Dresser des listes qui comportent les mêmes renseignements que ceux qui sont exigés antérieurement.

### **12.3.1.1. Décès**

Une liste de tous les décès qui surviennent pendant l'étude, y compris la période de suivi après le traitement, et des décès qui découlent d'un processus qui a débuté pendant l'étude devrait être précisée.

### **12.3.1.2. Autres événements indésirables graves**

Tous les événements indésirables graves (sauf le décès, mais y compris les événements indésirables graves temporairement liés aux décès ou les précédant) devraient être énumérés. La liste devrait comprendre les anomalies de laboratoire, les signes vitaux anormaux et les observations physiques anormales qui étaient tenues pour des événements indésirables graves.

### **12.3.1.3. Autres événements indésirables importants**

Une section devrait comprendre une liste des anomalies hématologiques prononcées, des autres anomalies de laboratoire (sauf celles qui correspondent à la définition du caractère graves) et de tout événement qui se solde par une intervention.

## **12.3.2. Exposés sur les décès, les autres événements indésirables graves et certains autres événements indésirables importants**

### **12.3.3. Analyse et discussion au sujet des décès, des autres événements indésirables graves et des autres événements indésirables importants**

## **12.4. Évaluation de laboratoire clinique**

### **12.4.1. Liste des mesures de laboratoire individuelles par participant et de chaque valeur de laboratoire anormale**

- Les résultats de tous les tests de laboratoire liés à l'innocuité devraient être accessibles sous forme de listes tabulaires groupés par type de traitement.
- Les tests devraient être regroupés logiquement (tests hématologiques, épreuves biochimiques du foie, électrolytes, analyses des urines ...)

### **12.4.2. Évaluation de chaque paramètre de laboratoire**

#### **12.4.2.1. Valeurs de laboratoire dans le temps**

- NA

#### **12.4.2.2. Modifications individuelles touchant les participants**

- NA

#### **12.4.2.3. Anomalies individuelles cliniquement importantes**

- NA

## **12.5. Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité**

- Analyser les signes vitaux, les autres constatations physiques et les autres observations liées à l'innocuité.
- Décrire la pertinence clinique de l'observation.

## **12.6. Conclusions au sujet de l'innocuité**

- L'évaluation de l'innocuité globale des produits à l'étude devrait faire l'objet d'un examen, en apportant une attention particulière aux événements qui entraînent des modifications de la dose ou la nécessité d'une médication concomitante, des événements indésirables graves, des événements qui entraînent le retrait et des décès.

**L'incidence de l'évaluation de l'innocuité sur les usages éventuels du produit devrait faire l'objet d'une description.**

## **13. Discussion et conclusions générales**

- Les résultats de l'étude en matière d'efficacité et d'innocuité devraient brièvement faire l'objet d'un résumé et d'une discussion, en se reportant aux figures, sections et tableaux précédents, au besoin.
- Dans la discussion et les conclusions, il faudrait préciser clairement toute constatation nouvelle ou inattendue et apporter des commentaires sur sa signification.

## **14. Tableaux, figures et graphiques mentionnés ne figurant pas dans le texte**

### **14.1. Données démographiques**

#### **14.2. Données sur l'efficacité (paramètres pharmacocinétiques)**

#### **14.3. Données sur l'innocuité**

##### **14.3.1 Représentation des événements indésirables**

##### **14.3.2. Listes des décès et des autres événements indésirables graves et importants**

##### **14.3.3. Exposés sur les décès, sur d'autres événements indésirables sérieux et sur certains autres événements indésirables importants**

##### **14.3.4. Liste des valeurs de laboratoire anormales (chaque participant)**

## **15. Liste des références**

## 16. Annexes

### 16.1. Renseignement sur l'étude

- 16.1.1. Protocole et modification du protocole
- 16.1.2. Cahier d'observations (une page seulement)
- 16.1.3. Liste des membres du comité d'éthique indépendant ou du comité de protection des personnes – Formulaire de consentement et note d'information
- 16.1.4. Liste des investigateurs et des autres principaux participants à l'étude (y compris des brefs CV « une page » ou des résumés équivalents de la formation et de l'expérience pertinentes)
- 16.1.5. Liste des signatures des investigateurs principaux ou des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur, selon l'exigence de l'organisme de réglementation
- 16.1.6. Liste des participants qui reçoivent des produits à l'étude de lots spécifiques, quand on a utilisé plus d'un lot
- 16.1.7. Schéma et codes de randomisation (identification des participants et affectation au traitement)
- 16.1.8. Certificats de vérification (le cas échéant)
- 16.1.9. Documentation sur les méthodes statistiques
- 16.1.10. Documentation sur les méthodes de normalisation et les procédures d'assurance de la qualité inter-laboratoires, le cas échéant
- 16.1.11. Publications fondées sur l'étude
- 16.1.12. Publications importantes dont la référence figure dans le rapport

### 16.2. Liste des données sur les participants

- 16.2.1. Participants rejetés
- 16.2.2. Ecart par rapport au protocole
- 16.2.3. Participants exclus de l'analyse de l'efficacité
- 16.2.4. Données démographiques
- 16.2.5. Données sur le respect du traitement ou sur la concentration du médicament (le cas échéant)

### **16.2.6. Données sur les réactions individuelles en matière d'efficacité**

- Exemple de tableaux et de figures qui peuvent être inclus :
- concentrations plasmatiques individuelles et moyennes mesurées à chaque échantillonnage pour le produit test
- concentrations plasmatiques individuelles et moyennes mesurées à chaque échantillonnage pour le produit référence
- AUC cumulée du produit test
- AUC cumulée du produit de référence
- profils linéaires individuels et moyens des concentrations en fonction du temps pour le produit test et le produit de référence
- profils semi-logarithmiques individuels et moyens des concentrations en fonction du temps pour le produit test et le produit de référence

### **16.2.7. Liste des événements indésirables (chaque participant)**

### **16.2.8. Liste des mesures de laboratoire individuelles par participant**

## **16.3. Cahiers d'observations (CO)**

### **16.3.1. CO des décès, des autres événements indésirables graves et des retraits pour cause d'EI.**

**Se reporter au module 5.3.7**

### **16.3.2. Autres CO présentés**

Se reporter au module 5.3.7

## **16.4. Listes de données individuelles sur les participants**

Consulter le module 5.3.7

## **16.5. Rapport d'études d'analyse**

Consulter le paragraphe « méthodes de dosage » à la section 5.3.1.4

## **16.6. Rapport de validation des analyses.**

# ANNEXE IV

## Guide de la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les études de bioéquivalence

### Table des matières.

#### 1. INTRODUCTION.

#### 2. PRINCIPES GÉNÉRAUX.

##### 2.1. Développement de la méthode.

##### 2.2. Validation des méthodes

- 2.2.1. Validation complète
- 2.2.2. Validation partielle
- 2.2.3. Validation croisée

#### 3. CHROMATOGRAPHIE.

##### 3.1. Étalons de référence.

##### 3.2. Validation.

- 3.2.1. Sélectivité
- 3.2.2. Spécificité
- 3.2.3. Effet de matrice
- 3.2.4. Gamme et Courbe d'étalonnage.
- 3.2.5. Exactitude et fidélité.
  - 3.2.5.1. Préparation des échantillons de contrôle de la qualité.
  - 3.2.5.2. Évaluation de l'exactitude et de la fidélité.
- 3.2.6. L'effet mémoire (Report)
- 3.2.7. Limite inférieure de quantification.
- 3.2.8. Intégrité de la dilution.
- 3.2.9. Stabilité.
  - a. Stabilité des solutions mères et de travail.
  - b. Stabilité de la matrice congelée décongelée
  - c. Stabilité de la matrice sur la paillasse (à court terme).
  - d. Stabilité de l'échantillon traité.
  - e. Stabilité à long terme de la matrice.
  - f. Stabilité du sang total.
- 3.2.10. Reproductibilité de la réinjection.

##### 3.3. Analyse de l'échantillon de l'étude.

- 3.3.1. Série d'analyse.
- 3.3.2. Critères d'acceptation d'une série analytique.
- 3.3.3. Gamme de calibration
- 3.3.4. Réanalyse des échantillons de l'étude
- 3.3.5. Réinjection des échantillons de l'étude.
- 3.3.6. Intégration des chromatogrammes.



#### **4. RÉANALYSE D'ÉCHANTILLON SUBI (ISR= Incurred Sample Reanalysis)**

#### **5. VALIDATION PARTIELLE ET CROISÉE.**

**5.1. Validation partielle.**

**5.2. Validation croisée.**

#### **6. D'AUTRES CONSIDÉRATIONS.**

**6.1. Analytes qui sont aussi des composés endogènes.**

6.1.1. Échantillons de contrôle de la qualité.

6.1.2. Étalons de calibration

6.1.3. Sélectivité, extraction et effets de matrice.

6.1.4. Parallélisme.

6.1.5. Exactitude et fidélité.

6.1.6. Stabilité.

**6.2. Parallélisme.**

**6.3. Taux d'extraction.**

**6.4. Méthodes de la matrice sèche (MMS).**

#### **7. DOCUMENTATION.**

**7.1. Renseignements sommaires.**

**7.2. Documentation pour les rapports de validation et les rapports bioanalytiques.**

#### **8. GLOSSAIRE.**

#### **9. RÉFÉRENCES.**

## **Modèle type de rapport de validation analytique**

### **1. INTRODUCTION**

La validation bioanalytique est la preuve, que l'utilisation de toute méthode bioanalytique permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

L'objectif de la validation des méthodes de bioanalyse est de démontrer qu'elles conviennent aux usages auxquels on les destine.

Les mesures de la concentration de médicaments et de leurs métabolites dans les matrices biologiques sont des aspects importants de la mise au point de l'équivalence des médicaments génériques par rapport aux principes.

Les résultats des études comparatives de bioéquivalence sont utilisés pour prendre des décisions réglementaires concernant la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Il est donc essentiel que les méthodes bioanalytiques utilisées soient bien caractérisées, validées et documentées de manière appropriée afin de garantir la fiabilité des données à l'appui des décisions réglementaires.

L'information contenue dans ce guide s'applique à l'analyse quantitative au moyen de méthodes chromatographiques comme la chromatographie liquide (CL) qui sont généralement utilisées en combinaison avec la spectrométrie de masse (SM) et parfois avec d'autres détecteurs.

### **2. PRINCIPES GÉNÉRAUX**

#### **2.1. Développement de la méthode**

Le but du développement d'une méthode bioanalytique est de définir la conception, les conditions opératoires, les limites et l'adéquation de la méthode à l'usage auquel elle est destinée et de s'assurer que la méthode est optimisée pour validation.

Avant de développer une méthode bioanalytique, le demandeur doit comprendre la substance à analyser (p. ex. les propriétés physicochimiques du médicament, le métabolisme in vitro et in vivo et la liaison aux protéines) et tenir compte des aspects de toute méthode analytique antérieure qui pourrait être applicable.

Le développement d'une méthode implique l'optimisation des procédures, des conditions d'extraction et de détection de l'analyte. Le développement d'une méthode peut inclure l'optimisation des paramètres bioanalytiques suivants pour s'assurer que la méthode convient à la validation :

- Étalons de référence
- Courbe d'étalonnage
- Échantillons de contrôle de la qualité (QCS)
- Sélectivité et spécificité

- Sensibilité
- Exactitude
- Fidélité
- Taux d'extraction.
- Stabilité de l'analyte dans la matrice

Le développement de méthodes bioanalytiques n'exige pas une tenue de dossiers ou une documentation détaillée. Toutefois, le demandeur doit consigner les changements apportés aux procédures ainsi que les problèmes et leurs solutions afin de justifier tout changement apporté aux méthodes validées avant ou en cours de l'analyse des échantillons de l'étude.

Une fois la méthode développée, la validation bioanalytique de la méthode prouve que la méthode optimisée est adaptée à l'analyse des échantillons de l'étude.

## 2.2. Validation des méthodes

### 2.2.1. Validation complète

Une validation complète d'une méthode bioanalytique doit être effectuée lors de l'établissement d'une méthode bioanalytique pour la quantification d'un analyte .

Une validation complète doit inclure les éléments suivants : sélectivité, spécificité (si nécessaire), effet de matrice, courbe d'étalonnage (fonction de réponse), gamme (limite inférieure de quantification (LLOQ) à limite supérieure de quantification (ULOQ)), exactitude, précision, effet mémoire, intégrité de la dilution, stabilité et reproductibilité par réinjection.

La matrice utilisée pour la validation de la méthode d'analyse doit être la même que la matrice des échantillons de l'étude, y compris les anticoagulants et les additifs.

Une description spécifique, détaillée et écrite de la méthode bioanalytique doit être établie a priori. Cette description peut prendre la forme d'un protocole, d'un plan d'étude, d'un rapport ou d'une procédure opératoire standard (SOP).

### 2.2.2. Validation partielle

Les modifications apportées à une méthode d'analyse entièrement validée peuvent être évaluées par validation partielle. La validation partielle peut varier d'aussi peu qu'une seule exactitude et détermination de fidélité à une validation presque complète (se reporter à la section 5.1).

Les éléments d'une validation partielle sont déterminés selon l'étendue et la nature des modifications apportées à la méthode.

### 2.2.3. Validation croisée

Lorsque des données sont obtenues à partir de différentes méthodes au sein d'une même étude ou d'une étude à l'autre, ou lorsque des données sont obtenues au sein d'une même étude auprès de différents laboratoires appliquant la même méthode, il faut comparer ces données et procéder à une validation croisée des méthodes analytiques appliquées (voir la section 5.2).

## 3. CHROMATOGRAPHIE.

### 3.1. Étalons de référence.

Au cours de la validation de la méthode et de l'analyse des échantillons d'étude, une matrice biologique vierge est enrichie des analyte(s) concernés(s) à l'aide de solutions d'étalon(s) de référence pour préparer les étalons de calibration, les QCS et les QCS de stabilité.

Les étalons de calibration et les QCS doivent être préparés à partir de solutions mères séparées.

Toutefois, les étalons de calibration et les QCS peuvent être préparés à partir de la même solution mère à condition que l'exactitude et la stabilité de la solution mère aient été vérifiées.

Un étalon interne (IS) approprié doit être ajouté à tous les étalons de calibration, QCS et échantillons d'étude pendant le traitement des échantillons. L'absence d'un (IS) doit être techniquement justifiée.

Il est important que l'étalon de référence soit bien caractérisé et que la qualité (pureté, concentration, identité) de l'étalon de référence et son adéquation au (IS) soient garanties, car sa qualité affectera le résultat de l'analyse et par conséquent les données de l'étude. L'étalon de référence utilisé lors de la validation et de l'analyse de l'échantillon d'étude doit provenir d'une source authentique et traçable.

L'étalon de référence doit être identique à l'analyte. Si cela n'est pas possible, on peut utiliser une forme établie (p. ex. sel ou hydrate) de qualité connue.

Les étalons de référence appropriés comprennent les étalons des pharmacopées, les étalons disponibles dans le commerce ou les étalons suffisamment caractérisés préparés en interne ou par une organisation non commerciale externe.

Un certificat d'analyse (CoA) ou une alternative équivalente est requis pour garantir la qualité et fournir des informations sur la pureté, les conditions de stockage, la date de retest/expiration et le numéro de lot de l'étalon de référence.

Un certificat d'analyse n'est pas requis pour l'IS tant que la conformité à l'utilisation est démontrée, par exemple, un manque d'interférence analytique est démontré pour la substance elle-même ou l'une de ses impuretés.

Lorsque la détection par spectrométrie de masse est utilisée, l'utilisation de l'analyte marqué aux isotopes stables comme IS est recommandée dans la

mesure du possible. Toutefois, il est essentiel que l'étalon marqué soit d'une grande pureté isotopique et qu'il n'y ait pas de réaction d'échange isotopique. La présence d'un analyte non marqué doit être vérifiée et si un analyte non marqué est détecté, l'influence potentielle doit être évaluée pendant la validation de la méthode.

Les solutions mères et de travail ne peuvent être préparées qu'à partir d'étalons de référence se trouvant dans la période de stabilité documentée dans le CoA (date de péremption ou date de retest).

## 3.2. Validation

### 3.2.1. Sélectivité

La sélectivité est la capacité d'une méthode d'analyse à différencier et à mesurer l'analyte en présence de substances interférentes potentielles dans la matrice biologique vierge.

La sélectivité est évaluée à l'aide d'échantillons blancs (échantillons matriciels traités sans ajout d'analyte ou d'(IS) provenant d'au moins 6 sources/ lots individuels (non-hémolysés et non lipémiques). La sélectivité pour l'IS devrait également être évaluée.

L'évaluation de la sélectivité doit démontrer qu'aucune réponse significative attribuable aux composants interférents n'est observée au(x) temps(s) de rétention de l'analyte ou de l'IS dans les échantillons témoins. Les réponses détectées et attribuables aux composants interférents ne doivent pas représenter plus de 20 % de la réponse de l'analyte au LLOQ et pas plus de 5 % de la réponse IS dans l'échantillon du LLOQ pour chaque matrice.

Pour l'étude de la sélectivité dans les matrices lipémiques, au moins une source de matrice doit être utilisée. Pour être scientifiquement significative, la matrice utilisée pour ces essais doit être aussi représentative que possible des échantillons attendus de l'étude. Une matrice lipémique naturelle avec des taux anormalement élevés de triglycérides devrait être obtenue des donneurs. Bien qu'il soit recommandé d'utiliser une matrice lipémique provenant de donneurs, s'il est difficile de l'obtenir, il est acceptable d'ajouter des triglycérides à la matrice même si elle n'est pas représentative des échantillons étudiés.

Pour l'étude de la sélectivité dans les matrices hémolysées, au moins une source de matrice doit être utilisée. Les matrices hémolysées sont obtenues en ajoutant du sang total hémolysé (au moins 2 % V/V) à la matrice pour générer un échantillon hémolysé visiblement détectable.

### 3.2.2. Spécificité.

La spécificité est la capacité d'une méthode bioanalytique de détecter et de différencier l'analyte d'autres substances, y compris ses substances apparentées (p. ex. substances dont la structure est similaire à celle de l'analyte, métabolites, isomères, impuretés, produits de dégradation formés pendant la préparation des échantillons ou médicaments qui devraient être utilisés simultanément dans le traitement des patients ayant l'indication prévue).

Si la présence de substances apparentées est prévue dans la matrice biologique d'intérêt, l'impact de ces substances doit être évalué pendant la validation de la méthode, ou alternativement, dans les échantillons de l'étude avant l'administration de la dose. Dans le cas des méthodes basées sur la chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse, pour évaluer l'impact de ces substances, l'évaluation peut comprendre la comparaison du poids moléculaire d'une substance apparentée qui interfère potentiellement avec son analyte ainsi que la séparation chromatographique entre cette substance apparentée et son analyte.

Les réponses détectées et attribuables aux composants interférents ne doivent pas représenter plus de 20 % de la réponse de l'analyte au LLOQ et pas plus de 5 % de la réponse l'IS au LLOQ.

La possibilité de rétroconversion d'un métabolite en analyte parent au cours des étapes successives de l'analyse (y compris les procédures d'extraction ou dans la MS de la source) doit également être évaluée si nécessaire (c'est-à-dire les métabolites potentiellement instables comme les métabolites esters, les N-oxides ou glucuronides, les structures lactoniques des cycles, les analytes ester/acidiques, etc.)

Toutefois, on s'attend à ce que l'évaluation de la possibilité de la rétroconversion fasse l'objet d'une enquête et d'une validation partielle au besoin. L'étendue de la rétroconversion, le cas échéant, devrait être établie et l'impact sur les résultats de l'étude discutés dans le rapport bioanalytique.

### 3.2.3. Effet de matrice

Un effet de matrice est défini comme une altération de la réponse de l'analyte causée par des composants interférents et souvent non identifiés de la matrice de l'échantillon. Pendant la validation de la méthode, il est nécessaire d'évaluer l'effet de matrice entre différentes sources indépendantes.

L'effet de matrice doit être évalué en analysant au moins 3 répétitions d'QCS faibles et élevés, chacune préparée à l'aide d'une matrice d'au moins 6 sources différentes. L'exactitude doit se situer à  $\pm 15\%$  de la concentration nominale et la fidélité (coefficient de variation en pourcentage (%CV)) ne doit pas être supérieure à 15 % dans toutes les sources individuelles de la matrice.

En plus de la matrice normale, il est recommandé d'étudier les effets de matrice sur d'autres échantillons, par exemple les échantillons de plasma hémolysés et hyperlipidémiques.

### 3.2.4. Gamme et Courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage montre la relation entre la concentration nominale de l'analyte et la réponse de la plate-forme d'analyse à l'analyte. Les étalons de calibration, préparés par dopage de la matrice avec une quantité connue d'analyte, couvrent la gamme d'étalonnage. Les étalons de calibration doivent

être préparés dans la même matrice biologique que les échantillons de l'étude. La gamme d'étalonnage est définie par le LLOQ, qui est l'étalon de calibration le plus bas, et le ULOQ, qui est l'étalon de calibration le plus élevé. Il devrait y avoir une courbe d'étalonnage pour chaque analyte étudié pendant la validation de la méthode et pour chaque série d'analyses.

Une courbe d'étalonnage doit être générée avec un échantillon témoin, un échantillon zéro (échantillon témoin enrichi avec IS) et au moins 6 niveaux de concentration pour les étalons de calibration, dont le LLOQ et ULOQ.

Un modèle de régression simple décrivant adéquatement la relation concentration-réponse devrait être utilisé. Le choix du modèle de régression doit être dirigé par des procédures écrites. Le modèle de régression, le schéma de pondération et la transformation doivent être déterminés pendant la validation de la méthode. Les échantillons blancs et zéros ne doivent pas être inclus dans la détermination de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage. Chaque étalon de calibration peut être analysé en répétition, dans ce cas, les données provenant de toutes les répétitions acceptables doivent être utilisées dans l'analyse de régression.

Les paramètres de la courbe d'étalonnage doivent être indiqués (pente et interception dans le cas d'un modèle linéaire). Les concentrations rétrocalculées des étalons de calibration doivent être présentées avec leurs valeurs moyennes d'exactitude calculées. Toutes les courbes acceptables obtenues pendant la validation, basées sur un minimum de 3 séries indépendantes sur plusieurs jours, doivent être rapportées. L'exactitude des concentrations rétrocalculées de chaque étalon de calibration doit se situer à  $\pm 20\%$  de la concentration nominale à la LLOQ et à  $\pm 15\%$  à tous les autres niveaux.

Au moins 75 % des étalons de calibration avec un minimum de 6 niveaux d'étalonnage doivent répondre aux critères ci-dessus.

En cas d'utilisation de répétitions, les critères ( $\pm 15\%$  ou  $\pm 20\%$  pour LLOQ) doivent également être remplis pour au moins 50 % des étalons de calibration testés par niveau de concentration. Si un étalon de calibration ne satisfait pas à ces critères, l'échantillon de cet étalon de calibration doit être rejeté et la courbe d'étalonnage sans cet étalon de calibration doit être réévaluée, avec analyse de régression.

Pour assurer l'exactitude et la fidélité des séries, si toutes les répétitions de l'étalon de calibration LLOQ ou ULOQ dans une série sont rejetées, la série doit être rejetée, la source possible de la défaillance doit être déterminée et la méthode révisée si nécessaire. Si l'exécution de validation suivante échoue également, la méthode doit être révisée avant de redémarrer la validation.

La courbe d'étalonnage doit être préparée à l'aide d'étalons de calibration fraîchement dopés dans au moins une évaluation. Par la suite, les étalons de calibration congelés peuvent être utilisés dans leur période de stabilité définie.

### 3.2.5. Exactitude et fidélité.

#### 3.2.5.1. Préparation des échantillons de contrôle de la qualité.

Les échantillons de contrôle de la qualité sont destinés à imiter les échantillons d'étude et doivent être préparés en ajoutant à la matrice une quantité connue d'analyte, en les stockant dans les conditions prévues pour les échantillons d'étude et en les analysant pour évaluer la validité de la méthode analytique.

Les étalons de calibration et les échantillons de contrôle de la qualité doivent être préparés à partir de solutions mères distinctes afin d'éviter des estimations biaisées qui ne sont pas liées à la performance analytique de la méthode. Toutefois, les étalons de calibration et les échantillons de contrôle de la qualité peuvent être préparés à partir de la même solution mère, à condition que l'exactitude et la stabilité de la solution mère aient été vérifiées. Une seule source de matrice vierge peut être utilisée, qui doit être exempte de toute interférence ou effet de matrice, comme décrit à la section 3.2.3.

Pendant la validation de la méthode, les échantillons de contrôle de la qualité, doivent être préparés à un minimum de 4 niveaux de concentration dans la gamme de la courbe d'étalonnage : la LLOQ, trois fois la LLOQ (QCS bas), environ 30 - 50% de la gamme de la courbe d'étalonnage (QCS moyenne) et au moins 75% de la ULOQ (QCS élevé).

#### 3.2.5.2. Évaluation de l'exactitude et de la fidélité.

L'exactitude et la fidélité doivent être déterminées par l'analyse des échantillons contrôle qualité à l'intérieur de chaque série (intra-série) et dans les différentes séries (inter-série). L'exactitude et la fidélité doivent être évaluées en utilisant les mêmes séries et les mêmes données.

L'exactitude et la fidélité à l'intérieur d'une série doivent être évaluées en analysant au moins 5 répétitions à chaque niveau de concentration contrôle qualité dans chaque série analytique.

L'exactitude et la fidélité entre les séries doivent être évaluées en analysant chaque niveau de concentration de contrôle qualité au cours d'au moins 3 séries d'analyses sur une période d'au moins deux jours.

Pour permettre l'évaluation de toute tendance dans le temps au cours d'un cycle, il est recommandé de démontrer l'exactitude et la fidélité des échantillons contrôle qualité sur au moins un des cycles dans une taille équivalente à celle d'un cycle analytique prospectif d'échantillons d'étude.

Les données de validation des méthodes déclarées et la détermination de l'exactitude et de la fidélité doivent inclure tous les résultats obtenus, y compris les contrôles qualité individuels en dehors des critères d'acceptation, sauf dans les cas où les erreurs sont évidentes et documentées.

Les données de l'exactitude et de fidélité à l'intérieur d'une série doivent être déclarées pour chaque série. Si les critères d'exactitude ou de fidélité à l'intérieur de la série ne sont pas respectés dans toutes les séries, une estimation globale de l'exactitude et de la précision à l'intérieur de la série pour chaque niveau de contrôle qualité devrait être calculée. L'exactitude et la fidélité entre les séries (intermédiaires) doivent être calculées en combinant les données de toutes les séries.

Les courbes d'étalonnage pour ces évaluations doivent être préparées à l'aide d'étalons de calibration fraîchement dopés dans au moins une série. Si des étalons de calibration fraîchement dopés ne sont pas utilisés dans les autres séries, la stabilité des étalons de calibration congelés doit être démontrée.

L'exactitude globale à chaque niveau de concentration devrait se situer à  $\pm 15\%$  de la concentration nominale, sauf à la LLOQ, où elle devrait se situer à  $\pm 20\%$ . La fidélité (%CV) des concentrations déterminées à chaque niveau ne doit pas dépasser 15 %, sauf au LLOQ, où elle ne doit pas dépasser 20 %.

### 3.2.6. L'effet mémoire (Report)

L'effet mémoire est une altération d'une concentration mesurée due à un analyte résiduel d'un échantillon précédent qui reste dans l'instrument d'analyse.

L'effet mémoire doit être évalué et réduit au minimum au cours du développement de la méthode. Au cours de la validation, l'effet mémoire doit être évalué en analysant des échantillons blancs après l'étalon de calibration à la ULOQ.

L'effet mémoire dans les échantillons blancs suivant l'étalon de calibration le plus élevé ne doit pas être supérieur à 20 % de la réponse de l'analyte à la LLOQ et à 5 % de la réponse pour l'IS.

S'il apparaît que l'effet mémoire est inévitable, les échantillons de l'étude ne doivent pas être randomisés. Des mesures spécifiques devraient être envisagées, testées pendant la validation et appliquées pendant l'analyse des échantillons de l'étude, afin que le report n'affecte pas l'exactitude et la fidélité. Cela pourrait inclure l'injection d'un ou de plusieurs échantillons vierges après les échantillons dont on s'attend à ce qu'ils contiennent une concentration élevée, avant l'échantillon suivant de l'étude.

### 3.2.7. Limite inférieure de quantification.

La limite inférieure de quantification (LLOQ) est la plus faible concentration d'analyte dans un échantillon qui peut être quantifiée de façon fiable, avec une exactitude et une précision acceptables. La LLOQ est considérée comme l'étalon de calibration le plus bas. De plus, le signal de l'analyte de l'échantillon LLOQ doit être au moins 5 fois supérieur au signal d'un échantillon blanc.

La LLOQ doit être adaptée aux concentrations attendues et au but de l'étude. Par exemple, pour les études de bioéquivalence, la LLOQ ne devrait pas dépasser 5 % de la Cmax.

### **3.2.8. Intégrité de la dilution.**

L'intégrité de la dilution est l'évaluation de la procédure de dilution de l'échantillon, si nécessaire, pour confirmer qu'elle n'a pas d'incidence sur l'exactitude et la fidélité de la concentration mesurée de l'analyte. La même matrice utilisée pour la préparation des QCS devrait être utilisée pour la dilution.

Les QCS de dilution doivent être préparés avec des concentrations d'analyte dans la matrice qui sont supérieures à la ULOQ, puis dilués avec une matrice vierge. Au moins 5 répétitions par facteur de dilution doivent être testées en une seule série pour déterminer si les concentrations sont mesurées avec exactitude et fidélité dans la gamme de calibration.

Le(s) taux de dilution appliqué(s) pendant l'analyse de l'échantillon d'étude doit (doivent) se situer dans la gamme des taux de dilution évalués pendant la validation.

L'exactitude moyenne des QCS de dilution doit se situer à  $\pm 15\%$  de la concentration nominale et la fidélité (%CV) ne doit pas dépasser 15 %.

### **3.2.9. Stabilité.**

Des évaluations de la stabilité devraient être effectuées pour s'assurer que chaque étape de la préparation, du traitement et de l'analyse des échantillons ainsi que les conditions de stockage utilisées n'affectent pas la concentration de l'analyte.

Les conditions de stockage et d'analyse appliquées aux essais de stabilité, telles que les durées et les températures de stockage des échantillons, la matrice de l'échantillon, les anticoagulants et les matériaux des récipients, doivent refléter celles utilisées pour les échantillons de l'étude. La référence à des données publiées dans la littérature est jugée insuffisante. La validation des périodes de stockage doit être effectuée sur des échantillons contrôle qualité de stabilité qui ont été stockés pendant une durée égale ou supérieure aux périodes de stockage de l'échantillon à l'étude.

La stabilité de l'analyte dans la matrice étudiée est évaluée à l'aide des QCS de stabilité à faible et forte concentration. Des aliquotes des QCS à faible et à haute stabilité sont analysées à l'instant zéro et après les conditions de stockage appliquées qui doivent être évaluées.

Un minimum de trois QCS de stabilité doit être préparé et analysé par niveau de concentration, condition de stockage et temps de conservation.

Les QCS de stabilité sont analysés par rapport à une courbe d'étalonnage, obtenue à partir d'étalons de calibration fraîchement dopés, et les concentrations obtenues sont comparées aux concentrations nominales.

La concentration moyenne à chaque niveau de contrôle de la qualité doit se situer à  $\pm 15\%$  de la concentration nominale.

Si plusieurs analytes sont présents dans les échantillons de l'étude (p. ex. études avec une combinaison fixe ou en raison d'un régime médicamenteux particulier), le test de stabilité d'un analyte dans la matrice doit être effectué avec la matrice contenant tous les analytes.

Les essais de stabilité suivants devraient être évalués :

#### **a. Stabilité des solutions mères et de travail.**

La stabilité de la solution mère et de travail de l'analyte et de IS doit être déterminée dans les conditions de stockage utilisées pendant l'analyse des échantillons de l'étude en utilisant les concentrations les plus faibles et les plus élevées de ces solutions.

Ils sont évalués à l'aide de la réponse du détecteur. Les stabilités de la solution mère et des solutions de travail doivent être testées avec une dilution appropriée, en tenant compte de la linéarité et de la gamme de mesure du détecteur. Si la stabilité varie en fonction de la concentration, il faut évaluer la stabilité de toutes les concentrations de la solution mère et des solutions de travail.

Si aucun échange isotopique n'a lieu pour l'IS marqué par un isotope stable dans les mêmes conditions d'entreposage que l'analyte pour lequel la stabilité est démontrée, aucune autre détermination de stabilité n'est nécessaire pour l'IS.

Si l'étalon de référence expire ou si sa date de retest est dépassée, la stabilité des solutions mères préparées précédemment avec ce lot d'étalon de référence est définie par la date d'expiration ou de retest établie pour la solution mère.

La pratique courante consistant à préparer des solutions mères et des solutions de travail à partir d'étalons de référence uniquement pour prolonger la date d'expiration de l'utilisation de l'étalon de référence n'est pas acceptable.

#### **b. Stabilité de la matrice congelée-décongelée**

Pour évaluer l'impact du retrait répétitif des échantillons de l'entreposage congelé, la stabilité de l'analyte doit être évaluée après plusieurs cycles de congélation et de décongélation.

Les QCS à stabilité faible et élevée doivent être décongelés et analysés selon les mêmes procédures que les échantillons de l'étude. Les QCS de stabilité devraient être conservés congelés pendant au moins 12 heures entre les cycles de décongélation.

Les QCS de stabilité pour la stabilité à la congélation et à la décongélation doivent être évalués à l'aide d'étalons de calibration fraîchement préparés.

Le nombre de cycles congélation-décongélation validés doit être égal ou supérieur à celui des cycles congélation-décongélation subis par les échantillons de l'étude, mais un minimum de trois cycles doit être effectué.

### **c. Stabilité de la matrice sur la paillasse (à court terme).**

Des expériences de stabilité de la matrice sur la paillasse devraient être conçues et réalisées pour couvrir les conditions de manipulation en laboratoire des échantillons de l'étude.

Les QCS à stabilité faible et élevée doivent être décongelés de la même manière que les échantillons de l'étude et conservés sur la paillasse à la même température et pendant au moins la même durée que les échantillons à étudier.

Le temps total passé sur la paillasse devrait être concomitant ; il n'est pas acceptable d'utiliser une exposition additive aux conditions du dessus de paillasse (c.-à-d. qu'il est inacceptable d'ajouter le temps de chaque évaluation de la congélation/décongélation).

### **d. Stabilité de l'échantillon traité.**

La stabilité des échantillons traités, y compris le temps nécessaire jusqu'à la fin de l'analyse (dans l'échantillonneur automatique ou l'instrument), doit être déterminée.

Par exemple :

- Stabilité de l'échantillon traité dans les conditions de stockage à utiliser lors de l'analyse des échantillons d'étude (extrait sec ou en phase d'injection).
- Stabilité de l'échantillon traité à la température de l'injecteur ou de l'échantillonneur automatique sur l'instrument ou l'échantillonneur automatique.

### **e. Stabilité à long terme de la matrice.**

La stabilité à long terme de l'analyte dans la matrice conservée dans le congélateur doit être établie.

Les QCS de faible et de forte concentration doivent être conservés au congélateur dans les mêmes conditions de stockage et au moins pendant la même durée que les échantillons à l'étude.

Dans le cas des médicaments chimiques, il est jugé acceptable d'extrapoler la stabilité pour une température (p. ex., -20 °C) à des températures inférieures (p. ex., -70 °C).

Il faut également effectuer l'essai suivant, s'il y a lieu :

#### **f. Stabilité du sang total.**

Une attention suffisante doit être accordée à la stabilité de l'analyte dans la matrice de l'échantillon (sang) directement après le prélèvement sur les sujets et avant la préparation à la conservation afin que les concentrations obtenues par la méthode analytique reflètent celles qui étaient dans le sang du sujet au moment du prélèvement des échantillons.

Si la matrice utilisée est du plasma ou du sérum, la stabilité de l'analyte dans le sang doit être évaluée pendant le développement de la méthode (p. ex. en utilisant une méthode exploratoire dans le sang) ou pendant la validation de la méthode. Une démonstration de cette stabilité peut être nécessaire au cas par cas, selon la structure de l'analyte. Les résultats doivent être fournis dans le rapport de validation.

#### **3.2.10. Reproductibilité de la réinjection.**

La reproductibilité de la méthode est évaluée par des mesures répétées des QCS et fait généralement partie de l'évaluation de la fidélité et de l'exactitude. Toutefois, si des échantillons devaient être réinjectés (p. ex. en cas d'interruption des instruments ou pour d'autres raisons comme une panne d'équipement), la reproductibilité de la réinjection devrait être évaluée et incluse dans le rapport de validation ou fournie dans le rapport bioanalytique de l'étude où elle a été effectuée.

### **3.3. Analyse de l'échantillon de l'étude.**

L'analyse des échantillons de l'étude peut être effectuée après la validation, mais il est entendu que certains paramètres peuvent être finalisés à un stade ultérieur (p. ex., stabilité à long terme). Au moment où les données sont soumises à une autorité réglementaire, la validation de la méthode bioanalytique devrait être terminée. Les échantillons de l'étude, les QCS et les étalons de calibration doivent être traités conformément à la méthode d'analyse validée. Si la conformité du système est évaluée, un plan spécifique prédéfini d'étude, un protocole ou une procédure opératoire standard (SOP) devrait être utilisé.

La conformité du système, y compris le fonctionnement de l'appareil et le rendement de l'instrument, doit être déterminée à l'aide d'échantillons qui sont indépendants des étalons de calibration et des QCS de la série.

Les échantillons d'étude ne doivent pas être utilisés pour déterminer si le système est conforme. Les réponses de l'IS des échantillons de l'étude devraient faire l'objet d'un suivi pour déterminer s'il y a une variabilité systématique de l'IS. Se reporter au tableau 1 pour connaître les attentes en matière de documentation.

### 3.3.1. Série d'analyse.

Une série d'analyses consiste en un échantillon blanc, un échantillon zéro, des étalons de calibration d'au moins 6 niveaux de concentration, au moins 3 niveaux de QCS (bas, moyen et élevé) appliqués en deux groupes (ou au moins 5% du nombre des échantillons à analyser, le plus élevé des deux est retenu) et les échantillons d'étude devant faire l'objet d'analyse.

L'échantillon blanc ne doit pas être inclus dans le calcul des paramètres de la courbe d'étalonnage. Les QCS doivent être placés de telle sorte que l'exactitude et la fidélité de l'ensemble de série soient garanties, en tenant compte du fait que les échantillons de l'étude doivent toujours être mis entre parenthèses par les QCS.

Pour les études de bioéquivalence, il est conseillé d'analyser tous les échantillons d'un même sujet en une seule série d'analyses pour réduire la variabilité des résultats. Les échantillons de contrôle de qualité doivent être répartis sur l'ensemble de la série de manière à garantir l'exactitude et la fidélité de l'ensemble de la série.

### 3.3.2. Critères d'acceptation d'une série analytique.

Les critères d'acceptation ou de rejet d'une série d'analyses doivent être définis dans le protocole, dans le plan d'étude ou dans une SOP. Dans le cas où une série contient plusieurs lots, les critères d'acceptation doivent être appliqués à l'ensemble de la série et aux lots individuels. Il est possible que la série réponde aux critères d'acceptation, même si un lot de cette série est rejeté parce qu'il ne répond pas aux critères d'acceptation des lots.

Les concentrations rétro-calculées des étalons de calibration doivent se situer à  $\pm 15\%$  de la valeur nominale à chaque niveau de concentration, sauf pour la LLOQ, pour laquelle elle doit être à  $\pm 20\%$ .

Au moins 75 % des étalons de calibration, avec un minimum de 6 niveaux de concentration, doivent satisfaire à ce critère. Si plus de 6 étalons de calibration sont utilisés et qu'un des étalons de calibration ne répond pas à ces critères, il faut rejeter cet étalon de calibration et réévaluer la courbe de calibration sans cet étalon de calibration et effectuer une nouvelle analyse de régression.

Si l'étalon de calibration rejeté est la LLOQ, la nouvelle limite inférieure pour cette série d'analyses est l'étalon de calibration le plus bas acceptable suivant de la courbe de calibration. Si l'étalon de calibration le plus élevé est rejeté, la nouvelle limite supérieure pour cette série d'analyse est l'étalon de calibration le plus élevé acceptable suivant de la courbe d'étalonnage. Le nouvel étalon de calibration des limites inférieure conservera ses critères d'acceptation initiaux (c.-à-d.  $\pm 15\%$ ). La gamme d'étalonnage révisée devrait couvrir tous les QCS (bas, moyen et élevé). Les échantillons à l'extérieur de la gamme d'analyse révisée doivent être analysés de nouveau.

Chaque série doit contenir au moins 3 niveaux de QCS (bas, moyen et élevé). Au moins 2/3 des QCS et 50% à chaque niveau de concentration doivent se situer à  $\pm 15\%$  de la valeur nominale à chaque niveau de concentration. Les exceptions à ces critères doivent être justifiées et prédéfinies dans les SOP ou le protocole.

L'exactitude moyenne globale et la fidélité des QCS de toutes les séries acceptées doivent être calculées à chaque niveau de concentration et indiquées dans le rapport analytique. Dans le cas où l'exactitude et/ou la fidélité moyenne globale dépassent 15%, des études supplémentaires devraient être menées pour déterminer la ou les causes de cet écart.

Dans le cas d'études comparatives de bioéquivalence, cela peut entraîner le rejet des données.

### **3.3.3. Gamme de calibration**

Si une gamme étroite de concentrations d'analyte des échantillons de l'étude est connue ou prévue avant le début de l'analyse de l'échantillon de l'étude, il est recommandé soit de réduire la gamme de la courbe d'étalonnage, soit d'adapter les concentrations des échantillons de QCS, soit d'en ajouter de nouveaux à des concentrations différentes, le cas échéant, pour refléter adéquatement les concentrations des échantillons à étudier.

Si une gamme étroite de valeurs d'analyse n'est pas prévue, mais observée après le début de l'analyse de l'échantillon, il est recommandé d'interrompre l'analyse et de réduire la gamme des étalons de calibration, de modifier les concentrations existantes ou de compléter la courbe originale avec les échantillons QCS en concentrations additionnelles avant de poursuivre avec les analyses des échantillons à étudier. Il n'est pas nécessaire de réanalyser les échantillons analysés avant d'optimiser la gamme de la courbe étalon ou les concentrations de QCS.

Il en va de même s'il apparaît qu'un grand nombre des concentrations d'analyte des échantillons de l'étude semblent être supérieures à la ULOQ. La gamme de la courbe d'étalonnage devrait être étendue, si possible, et des échantillons QCS devraient être ajoutés ou leurs concentrations modifiées.

Au moins deux niveaux de QCS de l'échantillon doivent se situer dans la gamme des concentrations mesurées dans les échantillons de l'étude. Si la gamme de la courbe d'étalonnage est modifiée, la méthode bioanalytique doit être revalidée (validation partielle) pour vérifier la fonction de réponse et pour assurer l'exactitude et la fidélité.

### **3.3.4. Réanalyse des échantillons de l'étude**

Les raisons possibles de la réanalyse des échantillons d'étude, le nombre de réanalyses et les critères de décision pour choisir la valeur à déclarer doivent être prédéfinis dans le protocole, le plan d'étude ou les SOP, avant le début effectif de l'analyse des échantillons de l'étude.

Le nombre d'échantillons (et le pourcentage du nombre total d'échantillons) qui ont fait l'objet d'une nouvelle analyse doit être indiqué et discuté dans le rapport bioanalytique.

Voici quelques exemples de raisons justifiant la réanalyse de l'échantillon d'étude :

- Rejet d'une série d'analyse parce que la série n'a pas satisfait aux critères d'acceptation en ce qui concerne l'exactitude des étalons de calibration et/ou l'exactitude et la fidélité des QCS,
- La concentration obtenue est supérieure à la ULOQ
- La concentration obtenue est inférieure à la LLOQ dans les séries où l'étalon de calibration le plus bas a été rejeté d'une courbe de calibration, ce qui donne une LLOQ supérieure à celle des autres séries.
- Mauvaise injection de l'échantillon ou dysfonctionnement de l'équipement
- L'échantillon dilué est inférieur à la LLOQ
- Identification des niveaux quantifiables d'analyte dans les échantillons avant la prise de la dose, dans les échantillons témoins ou échantillons contrôle.

Pour les études comparatives de bioéquivalence, une nouvelle analyse des échantillons d'étude pour une raison pharmacocinétique (p. ex. une concentration d'échantillon ne correspond pas au profil attendu) n'est pas acceptable, car elle peut biaiser le résultat de l'étude.

Les échantillons réanalysés doivent être identifiés dans le rapport bioanalytique et la valeur initiale, la raison de la réanalyse, les valeurs obtenues dans les réanalyses, la valeur finale acceptée et une justification de l'acceptation doivent être fournies. De plus, un tableau récapitulatif du nombre total d'échantillons qui ont été analysés de nouveau pour chaque raison devrait être fourni. Dans les cas où la première analyse donne un résultat non déclarable, une seule réanalyse est jugée suffisante (p. ex., concentration supérieure à la ULOQ).

### **3.3.5. Réinjection des échantillons de l'étude.**

La réinjection des échantillons peut être effectuée en cas de défaillance de l'instrument si la reproductibilité de la réinjection a été démontrée pendant la validation. La réinjection d'une série d'analyses complète ou d'échantillons individuels d'étalons de calibration ou d'échantillons QCS, simplement parce que les étalons de calibration ou les QCS ont échoué, sans aucune cause analytique identifiée, n'est pas acceptable.

### **3.3.6. Intégration des chromatogrammes.**

L'intégration et la réintégration des chromatogrammes doivent être décrites dans un plan d'étude, un protocole ou une SOP. Tout écart par rapport aux procédures décrites a priori doit être discuté dans le rapport bioanalytique.

La liste des chromatogrammes qui doivent être réintégrés, y compris toute intégration manuelle, et les raisons de la réintégration doivent être incluses dans le rapport bioanalytique. Les chromatogrammes originaux et réintégrés ainsi que les résultats initiaux et répétés de l'intégration devraient être conservés pour toute référence future et soumis dans le rapport bioanalytique pour les études comparatives de bioéquivalence.

#### 4. ISR= Incurred Sample Reanalysis

La qualité des échantillons d'étude peut différer de celle des étalons de calibration et des contrôles de qualité utilisés pendant la validation de la méthode, qui sont préparés par dopage de la matrice vierge. Les différences dans la liaison aux protéines, la rétroconversion de métabolites connus et inconnus, l'inhomogénéité de l'échantillon, les médicaments concomitants ou les composants biologiques propres aux échantillons de l'étude peuvent affecter l'exactitude et la fidélité de l'analyse de l'analyte dans les échantillons de l'étude.

Par conséquent, l'ISR est une composante nécessaire de la validation des méthodes bioanalytiques. Il vise à vérifier la fiabilité des concentrations d'analyte déclarées de l'échantillon d'étude et à appuyer de façon critique les mesures de fidélité et d'exactitude établies à l'aide des QCS enrichies.

L'ISR doit être effectuée dans les études comparatives de bioéquivalence.

L'ISR est effectuée en répétant l'analyse d'un sous-ensemble d'échantillons d'une étude donnée dans des séries distinctes (c.-à-d. différentes de l'étude originale) à des jours différents en utilisant la même méthode bioanalytique.

L'étendue de l'ISR dépend de l'analyte et des échantillons de l'étude et doit être basée sur une compréhension approfondie de la méthode d'analyse et de l'analyte. Cependant, au minimum, si le nombre total d'échantillons de l'étude est inférieur à 1000, alors 10% des échantillons doivent être réanalysés ; si le nombre total d'échantillons est supérieur à 1000, alors 10% des 1000 premiers échantillons (100) plus 5% du nombre d'échantillons qui dépassent 1000 échantillons devraient être évalués.

Des critères objectifs pour le choix du sous-ensemble d'échantillons d'étude pour l'ISR devraient être prédéfinis dans le protocole, le plan d'étude ou une SOP.

Bien que les sujets doivent être choisis aussi aléatoirement que possible dans la population de l'étude, il est important de bien couvrir le profil pharmacocinétique dans son ensemble. Par conséquent, il est recommandé de choisir les échantillons pour l'ISR autour de la concen

La différence en pourcentage entre la concentration initiale et la concentration mesurée pendant l'analyse répétée doit être calculée par rapport à leur valeur moyenne en utilisant l'équation suivante : Pour les méthodes chromatographiques, la différence en pourcentage doit être  $\leq 20\%$  pour au moins 2/3 des répétitions.

$$\% \text{ différence} = \frac{\text{valeur de répétition} - \text{valeur initiale}}{\text{valeur moyenne}} \times 100$$

Si les résultats globaux de l'ISR ne répondent pas aux critères d'acceptation, une enquête devrait être menée et les causes devraient être corrigées. Il devrait y avoir une SOP qui précise la façon dont les enquêtes sont déclenchées et menées. Si une enquête n'identifie pas la cause de l'échec, l'impact potentiel d'un échec de l'ISR sur la validité de l'étude doit également être fourni dans le rapport bioanalytique.

Si l'ISR répond aux critères d'acceptation tout en présentant des différences importantes ou systématiques entre les résultats de plusieurs échantillons, cela peut indiquer des problèmes d'analyse et il est recommandé d'étudier plus cette question.

Voici des exemples de tendances préoccupantes :

- Tous les échantillons d'un sujet échouent.
- Tous les échantillons d'une série échouent.

Tous les aspects des évaluations de l'ISR devraient être documentés afin de permettre la reconstitution de l'étude et de toute enquête.

Les échantillons individuels qui sont très différents de la valeur originale (p. ex., > 50 %, ) ne devraient pas déclencher une nouvelle analyse de l'échantillon original et n'ont pas à être examinés. Les données de l'échantillon de l'ISR ne devraient pas remplacer les données de l'échantillon original de l'étude.

## 5. VALIDATION PARTIELLE ET CROISÉE.

### 5.1. Validation partielle.

Les validations partielles évaluent les modifications apportées aux méthodes bioanalytiques déjà entièrement validées. La validation partielle peut aller d'une seule exactitude à l'intérieur d'une série et d'une seule détermination de la fidélité à une validation presque complète. Si la stabilité est établie dans un site, il n'est pas nécessaire de la répéter dans un autre site.

Pour les méthodes chromatographiques, les modifications ou changements typiques de méthodes bioanalytiques qui entrent dans cette catégorie comprennent, sans pour autant s'y limiter, les situations suivantes :

- Changement de site d'analyse selon la même méthode (c.-à-d. transfert de méthodes bioanalytiques entre laboratoires).
- Changement de méthode d'analyse (p. ex. changement dans les systèmes de détection, la plate-forme).
- Un changement dans les procédures de traitement des échantillons.
- Un changement dans le volume de l'échantillon.
- Modification de la gamme de concentration de calibration.
- Changement de l'anticoagulant dans les fluides biologiques (p.ex. héparine en acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA)).
- Changement d'une matrice (p. ex. passage du plasma humain au sérum ou au liquide céphalo-rachidien).
- Un changement dans les conditions de stockage.

Les validations partielles sont acceptables si les paramètres testés répondent à tous les critères de validation. Si ces critères ne sont pas respectés, une enquête et une validation supplémentaires sont justifiées.

## **5.2. Validation croisée.**

Une validation croisée est nécessaire pour comparer les données dans les situations suivantes :

Les données sont obtenues à partir de différentes méthodes entièrement validées dans le cadre d'une étude.

Les données sont obtenues dans le cadre d'une étude de différents laboratoires utilisant la même méthode bioanalytique.

La validation croisée n'est généralement pas nécessaire pour comparer les données obtenues dans le cadre d'études réalisées par différents laboratoires utilisant la même méthode validée à chaque site.

La validation croisée doit être effectuée avant l'analyse des échantillons de l'étude, si possible.

La validation croisée doit être évaluée en mesurant le même ensemble des QCS (bas, moyen et élevé) en trois répétitions et des échantillons d'étude qui couvrent la gamme de concentration de l'échantillon à étudier (si disponible  $n \geq 30$ ) dans les deux essais ou dans les deux laboratoires.

Le biais peut être évalué à l'aide de tracés Bland-Altman ou d'une régression de Deming. D'autres méthodes appropriées pour évaluer la concordance entre deux essais (p. ex. le coefficient de corrélation de concordance) peuvent également être utilisées. Par ailleurs, les courbes de concentration en fonction du temps pour les échantillons subis pourraient être tracées pour les échantillons analysés par chaque méthode afin d'évaluer le biais. Si un biais disproportionné est observé entre les méthodes, l'impact sur l'interprétation des données de bioéquivalence doit être évalué.

L'utilisation de plusieurs méthodes bioanalytiques dans la conduite d'une étude comparative de bioéquivalence est fortement déconseillée.

## **6. AUTRES CONSIDÉRATIONS.**

### **6.1. Analytes qui sont aussi des composés endogènes.**

Pour les analytes qui sont aussi des composés endogènes, la précision de la mesure des analytes pose un défi lorsque l'essai ne permet pas de distinguer entre l'agent thérapeutique et le produit endogène.

Les niveaux endogènes peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe, des variations diurnes, de la maladie ou comme effet secondaire du traitement médicamenteux. Si elle est disponible, la matrice biologique avec un rapport signal/bruit adéquat (c.-à-d. un niveau endogène suffisamment bas pour la LLOQ désirée, p. ex. <20 % de la LLOQ) devrait être utilisée comme matrice vierge pour préparer les étalons de calibration et les QCS, puisque la matrice

biologique utilisée pour préparer les étalons de calibration et les QCS devraient avoir les mêmes propriétés que les échantillons (matrice biologique authentique) et ne contenir ni l'effet matrice, ni analyte endogène au niveau qui cause les interférences.

Dans les cas où les matrices sans interférence ne sont pas disponibles, il existe quatre méthodes possibles pour calculer la concentration de l'analyte endogène dans les étalons de calibration, les QCS et, par conséquent, les échantillons à étudier : 1) l'approche par addition standard, 2) l'approche par soustraction du bruit de fond, 3) l'approche par matrice de substitution (matrice propre, artificielle ou strippée) et 4) l'approche par analyte de substitution.

#### **a. Approche par addition standard :**

Chaque échantillon de l'étude est divisé en aliquotes de volume égal. Toutes les aliquotes, sauf une, sont enrichies séparément avec des quantités connues et variables des étalons d'analyte pour construire une courbe d'étalonnage pour chaque échantillon de l'étude. La concentration de l'échantillon d'étude est alors déterminée comme étant le point d'intersection  $x$  négatif ( $x$ -intercept) de la courbe d'étalonnage standard préparée dans cet échantillon d'étude particulier.

#### **b. Approche par soustraction du bruit de fond :**

Les concentrations de fond endogènes des analytes dans une matrice regroupée/représentative sont soustraites des concentrations des étalons ajoutés, puis les concentrations soustraites sont utilisées pour construire la courbe d'étalonnage.

#### **c. Approche de la matrice de substitution :**

La matrice des échantillons de l'étude est remplacée par une matrice de substitution. La complexité des matrices de substitution peut varier considérablement, allant de simples tampons ou matrices artificielles qui tentent d'imiter l'authentique à des matrices dépouillées.

#### **d. Approche de l'analyte de substitution :**

Les analytes marqués aux isotopes stables sont utilisés comme étalons de substitution pour construire les courbes d'étalonnage pour la quantification des analytes endogènes. Dans cette méthode, on suppose que les propriétés physicochimiques des analytes authentiques et des analogues sont les mêmes, à l'exception du poids moléculaire. Toutefois, les étalons isotopiques peuvent différer en ce qui concerne le temps de rétention et la sensibilité de la spectrophotométrie de masse ; par conséquent, avant l'application de cette approche, le rapport entre les réponses de la substance à analyser marquée et non marquée (c'est-à-dire le facteur de réponse) doit être proche de 1 et constant sur toute la gamme de calibration. Si le facteur de réponse n'est pas conforme à ces exigences, il doit être incorporé dans l'équation de régression de la courbe d'étalonnage.

La validation d'une méthode d'analyse pour un analyte qui est aussi un composé endogène nécessitera les considérations suivantes :

### **6.1.1. Échantillons de contrôle de la qualité.**

Les concentrations endogènes de l'analyte dans la matrice biologique doivent être évaluées avant la préparation QCS (p. ex. par une analyse répétée). Les matrices vierges avec le niveau minimum de l'analyte endogène doivent être utilisées. Les concentrations des QCS doivent tenir compte des concentrations endogènes dans la matrice biologique (c.-à-d. additives) et être représentatives des concentrations prévues dans l'étude.

Les QCS utilisés pour la validation doivent être des aliquotes de la matrice biologique authentique et enrichies de quantités connues de l'analyte authentique. Dans les échantillons enrichis, la quantité ajoutée doit être suffisante pour obtenir des concentrations statistiquement différentes de la concentration endogène.

### **6.1.2. Étalons de calibration**

Dans la matrice de substitution et les méthodes d'analyse des analogues, ces analogues doivent être utilisés uniquement pour la préparation des étalons de calibration.

Dans les approches d'addition standard et de soustraction du bruit de fond, on utilise la même matrice biologique et la même substance à analyser que les échantillons à l'étude pour préparer les étalons de calibration. Toutefois, lorsque les concentrations de bruit de fond sont abaissées par dilution des matrices vierges avant l'addition des étalons (p. ex., si une LLOQ inférieure est requise dans l'approche de soustraction du bruit de fond), la composition des matrices dans les échantillons de l'étude et les étalons de calibration est différente, ce qui peut entraîner des taux d'extraction et des effets de matrice différents.

### **6.1.3. Sélectivité, extraction et effets de matrice.**

L'évaluation de la sélectivité est compliquée par l'absence de matrice sans interférences. Pour la chromatographie, la pureté maximale devrait être étudiée dans le cadre de la validation de la méthode en analysant les matrices obtenues de plusieurs donneurs au moyen d'un système de détection discriminatoire (p. ex. spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)). D'autres approches, si elles sont justifiées par des principes scientifiques, peuvent également être envisagées.

Pour les approches d'addition standard et de soustraction du bruit de fond, comme la même matrice biologique et le même analyte sont utilisés pour les échantillons à l'étude et les étalons de calibration, le même taux d'extraction et effet de matrice survient dans les échantillons à l'étude et les étalons de calibration. Pour les approches Matrice de substitution et Analyte de substitution, l'effet de matrice et le taux d'extraction peuvent différer entre les étalons de calibration et les échantillons à l'étude.

Si l'on utilise la méthode de la matrice de substitution, il faut démontrer que l'effet de matrice et le taux d'extraction sont similaires dans la matrice de substitution et la matrice originale. Cette hypothèse doit être examinée dans le cadre d'une expérience utilisant des QCS dopés avec l'analyte dans la matrice par rapport à la courbe d'étalonnage de substitution et doit être comprise entre  $\pm 15\%$  pour les essais chromatographiques.

Si l'on utilise la méthode de l'analyte de substitution, il faut démontrer la similitude de l'effet de matrice et du taux d'extraction entre l'analyte de substitution et l'analyte endogène authentique. Ceci devrait être investigué dans une expérience à  $\pm 15\%$  pour les essais chromatographiques.

Étant donné que la composition de la matrice biologique peut influencer sur la performance de la méthode, il est nécessaire d'étudier les matrices de différents donneurs, sauf dans l'approche par addition standard, où chaque échantillon est analysé avec sa propre courbe de calibration.

#### 6.1.4. Parallélisme

Le parallélisme devrait être évalué dans la matrice de substitution et dans les approches de l'analyte de substitution au moyen de l'approche de l'addition standard, de l'extraction après enrichissement ou de la linéarité dilutionnelle.

#### 6.1.5. Exactitude et fidélité.

Dans le cas de l'utilisation d'une matrice de substitution ou d'un analyte, l'évaluation de l'exactitude et de la fidélité doit être effectuée en analysant les QCS en fonction de la courbe d'étalonnage du produit de substitution. Dans certains cas, il peut être nécessaire de diluer les QCS avec une matrice de substitution. Ces expériences devraient être répétées avec des matrices biologiques authentiques de différents donneurs pour tenir compte de la variabilité due à la matrice. L'analyse des QCS non entaillés donnera la concentration de fond endogène moyenne et seulement la fidélité peut être déterminée pour ces QCS.

La concentration de la substance endogène dans l'échantillon témoin peut être déterminée et soustraite des concentrations totales observées dans les échantillons enrichis. Il est recommandé de calculer la précision à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Exactitude (\%)} = 100 \times \frac{\text{Concentration mesurée de l'échantillon enrichi} - \text{concentration endogène}}{\text{Concentration nominale}}$$

### 6.1.6. Stabilité.

Afin d'imiter autant que possible les échantillons de l'étude, les expériences de stabilité doivent être étudiées avec l'analyte authentique dans la matrice biologique authentique et avec des échantillons non enrichis et enrichis.

Toutefois, si une matrice de substitution est utilisée pour les étalons de calibration, la stabilité de l'analyte dans la matrice de substitution doit également être démontrée, car elle peut différer de la stabilité dans la matrice biologique authentique.

## 6.2. Parallélisme.

Le parallélisme est défini comme une relation parallèle entre la courbe d'étalonnage et les échantillons d'étude dilués en série pour détecter toute influence de la dilution sur la mesure de l'analyte.

Bien que l'absence de parallélisme soit rare pour les essais pharmacocinétiques, le parallélisme devrait être évalué au cas par cas, p. ex. lorsqu'on soupçonne une interférence causée par une composante de la matrice (p. ex. présence d'une protéine de liaison endogène) pendant l'analyse de l'échantillon à étudier. L'enquête sur le parallélisme ou la justification de son absence devrait être incluse dans le rapport bioanalytique.

Comme l'évaluation du parallélisme est rarement possible pendant l'élaboration de la méthode et la validation de la méthode en raison de l'indisponibilité des échantillons de l'étude et que le parallélisme est strictement lié aux échantillons de l'étude (c'est-à-dire qu'un essai peut avoir un parallélisme parfaitement approprié pour une population donnée, et non pour une autre population), ces expériences doivent être menées pendant la phase l'analyse des échantillons de l'étude.

Un échantillon d'étude à forte concentration (de préférence proche de la  $C_{max}$ ) doit être dilué à au moins trois concentrations avec une matrice vierge. La fidélité entre les échantillons d'une série de dilutions ne doit pas dépasser 30 %. Toutefois, lors de l'application du critère des 30 %, les données devraient faire l'objet d'un suivi attentif, car les résultats qui satisfont à ce critère peuvent encore révéler des tendances de non-parallélisme. Dans le cas où l'échantillon ne se dilue pas linéairement (c.-à-d. d'une manière non parallèle), une procédure de communication des résultats doit être définie a priori.

## 6.3. Taux d'extraction.

Pour les méthodes qui utilisent l'extraction d'échantillons, le taux d'extraction (efficacité de l'extraction) devrait être évalué. Le taux d'extraction est exprimé en pourcentage de la quantité connue d'un analyte prélevé au cours des étapes d'extraction et de traitement de l'échantillon de la méthode. Le taux d'extraction est déterminé en comparant la réponse de l'analyte dans un échantillon biologique qui est enrichi avec l'analyte et traité, avec la réponse dans un échantillon biologique témoin qui est traité puis enrichi avec l'analyte.

Il n'est pas nécessaire que le taux d'extraction de l'analyte soit de 100 %, mais le degré d'extraction de l'analyte et de l'IS (le cas échéant) doit être constant. Il est recommandé d'effectuer des expériences d'extraction en comparant les résultats d'analyse des échantillons extraits à des concentrations multiples, généralement trois concentrations (faible, moyenne et élevée).

#### 6.4. Méthodes de la matrice sèche (MMS)

La méthode des matrices séchées (MMS) est une méthode d'échantillonnage qui offre des avantages tels que le prélèvement de volumes réduits d'échantillons sanguins comme technique de microéchantillonnage pour l'analyse des médicaments et la facilité de prélèvement, de stockage et de transport. En plus de la validation méthodologique typique pour la chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse (LC-MS), l'utilisation du MMS nécessite une validation supplémentaire de cette approche d'échantillonnage avant d'utiliser la MMS dans des études qui appuient une application réglementaire, par exemple :

- Reconstitution de l'échantillon.
- Prélèvement d'échantillons MMS pour ISR.

Il faut s'assurer qu'un volume suffisant d'échantillons ou un nombre suffisant de réplicats sont conservés pour l'ISR.

Lorsque la MMS est utilisé en plus des approches typiques en milieu liquide (p. ex., échantillons de plasma liquide) dans les mêmes études, ces deux méthodes doivent être validées par croisement (validation croisée), comme il est indiqué (voir la section 5.2).

### 7. DOCUMENTATION

Des procédures opératoires standards générales et spécifiques et une bonne tenue des dossiers sont essentielles à une méthode d'analyse correctement validée. Les données générées pour la validation des méthodes bioanalytiques devraient être documentées et disponibles pour vérification et inspection. Le tableau 1 décrit la documentation recommandée pour soumission aux autorités réglementaires et la documentation qui devrait être disponible sur le site analytique au moment de l'inspection. Cette documentation peut être conservée sur le site d'analyse ou dans un autre endroit sûr. Dans ce cas, la documentation devrait être facilement accessible sur demande.

Toute la documentation pertinente nécessaire à la reconstitution de l'étude telle qu'elle a été menée et présentée doit être conservée dans un environnement sûr. La documentation pertinente comprend, sans toutefois s'y limiter, les données de base, les protocoles et les rapports, les documents à l'appui des aspects procéduraux, opérationnels et environnementaux et la correspondance entre toutes les parties concernées.

Quel que soit le format de la documentation (papier ou électronique), les documents doivent être contemporains de la date de l'événement et les modifications ultérieures

ne doivent pas masquer les données originales. La base de la modification ou du retraitement des données doit être documentée avec suffisamment de détails et l'enregistrement original doit être conservé.

### **7.1. Renseignements sommaires**

Les renseignements sommaires doivent comprendre les éléments suivants dans la section 2.6.4/2.7.1 du document technique commun (CTD) ou des rapports :

- Un résumé des méthodes d'analyse utilisées pour chaque étude devrait être inclus. Chaque résumé doit fournir le numéro de protocole, le type d'essai, le code d'identification de la méthode d'essai, le code du rapport bioanalytique, la date d'entrée en vigueur de la méthode et les codes connexes du rapport de validation.
- Un tableau récapitulatif de tous les rapports de validation pertinents doit être fourni pour chaque analyte, y compris les rapports de validation partielle et de validation croisée. Le tableau doit inclure le code d'identification de la méthode d'analyse, le type d'analyse, la raison d'être de la nouvelle méthode ou la validation supplémentaire (p. ex. pour abaisser la limite de quantification). Les changements apportés à la méthode doivent être clairement identifiés.
- Un tableau récapitulatif faisant référence à plusieurs codes d'identification doit être fourni lorsqu'un essai a différents codes pour la méthode d'essai, les rapports de validation et les rapports bioanalytiques.
- Discussion sur les changements de méthodes dans le protocole (p. ex. évolution des méthodes, raison(s) des révisions, aspects uniques).
- Pour les études comparatives de bioéquivalence, une liste des inspections réglementaires des sites, y compris les dates et les résultats pour chaque site d'analyse, si disponibles.

### **7.2. Documentation pour les rapports de validation et les rapports bioanalytiques.**

Les documentations pour les rapports de validation et les rapports bioanalytiques doivent être incluses dans la section 5.3.1.4 du document technique commun (CTD)

## TABLEAU 3

### Documentation suggérée pour les rapports de validation et les rapports bioanalytiques

Objets	Documentation sur le site analytique	Rapport de validation*	Rapport bioanalytique*
Conformité du système chromatographique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dates, heures et échantillons utilisés pour les essais de conformité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non applicable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non applicable.</li> </ul>
Résumé de l'évolution des méthodes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historique et évolution des méthodes (p. ex. pour expliquer les révisions, les aspects particuliers et les données à l'appui, le cas échéant).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non applicable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non applicable.</li> </ul>
Étalons de référence.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Certificat d'analyse ou équivalent pour assurer la qualité (y compris la pureté), la stabilité/ la date de péremption / de retest, le numéro de lot et le fabricant ou la source.</li> <li>Enregistrement des conditions de réception, d'utilisation et de stockage.</li> <li>S'ils sont périmés, certificat d'analyse recertifiée, ou un nouveau test de qualité et d'identité avec les dates du nouveau test.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une copie du certificat d'analyse ou de l'alternative équivalente, y compris le numéro de lot, la source, la qualité (y compris la pureté), les conditions d'entreposage et la date de péremption ou de retest, ou un tableau contenant cette information.</li> <li>Si périmé, qualité et stabilité au moment de l'utilisation et du retest.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une copie du certificat d'analyse ou de équivalent, y compris le numéro de lot, la source, la qualité (y compris la pureté), les conditions d'entreposage et la date de péremption ou de retest, ou un tableau contenant ces informations.</li> <li>En cas d'expiration, qualité et stabilité au moment de l'utilisation, les dates et les résultats du retest.</li> </ul>
Étalon interne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualité de l'IS ou démonstration de conformité.</li> <li>Enregistrement des conditions de réception, d'utilisation et de stockage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nom du réactif ou de l'étalon.</li> <li>Origine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nom du réactif ou de l'étalon.</li> <li>Origine.</li> </ul>
Solutions mères	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cahier de préparation et utilisation des solutions mères.</li> <li>Emplacement et conditions de stockage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indication que les solutions ont été utilisées pendant la période de stabilité</li> <li>Stabilité de la solution mère</li> <li>Conditions de conservation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indication que les solutions ont été utilisées pendant la période de stabilité</li> <li>Stabilité de la solution mère <sup>†</sup></li> <li>Conditions de conservation <sup>†</sup></li> </ul>
Matrice vierge.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enregistrements des descriptions des matrices, des numéros de lot, des dates d'entrée, des conditions de stockage et de la source/ du fournisseur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Description, numéro de lot, dates de réception</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Description, numéro de lot, dates de réception <sup>††</sup></li> </ul>

Étalons de calibration et échantillons de contrôle de qualité.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enregistrements et date de préparation.</li> <li>• Enregistrement de la température de conservation (p. ex. registre des dates d'entrée et de sortie, analyste, températures et congélateur(s)).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description de la préparation, y compris la matrice</li> <li>• Numéro de lot, dates de préparation et période de stabilité</li> <li>• Conditions de conservation (températures, dates, temps de conservation).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description de la préparation <sup>†</sup></li> <li>• Dates de préparation et période de stabilité</li> <li>• Conditions de conservation <sup>†</sup></li> </ul>
Procédure opératoire standard (SOP)	<p>Les SOP pour tous les aspects de l'analyse, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode/procédure (validation/analyse)</li> <li>• Critères d'acceptation (p. ex., série, courbe d'étalonnage, QCS)</li> <li>• Appareillage et instruments</li> <li>• Réanalyse</li> <li>• ISR</li> <li>• Enregistrement des modifications.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une description détaillée de la procédure d'analyse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une liste des procédures opératoires standards et des protocoles analytiques utilisés pour la procédure d'analyse.</li> </ul>
Suivi des échantillons.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réception de l'échantillon de l'étude et condition à sa réception.</li> <li>• Les enregistrements qui indiquent comment les échantillons ont été transportés et reçus. Inventaire des échantillons et raisons des échantillons manquants</li> <li>• Emplacement de stockage (p. ex., congélateur)</li> <li>• Suivi des journaux des échantillons de contrôle qualité, des étalons de calibration et des échantillons d'étude</li> <li>• Registres de congélateur pour les QCS, les étalons de calibration et les échantillons d'étude à l'entrée et à la sortie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non applicable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dates de réception des envois, nombre d'échantillons et, l'ID du sujet.</li> <li>• État de l'échantillon à la réception</li> <li>• Conditions et emplacement de conservation sur le site d'analyse</li> <li>• Conservation : durée totale entre le prélèvement de l'échantillon et l'analyse</li> <li>• Liste de tout écart par rapport aux conditions de conservation prévues et de tout impact potentiel.</li> </ul>

L'analyse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation et données pour les contrôles de conformité des systèmes pour la chromatographie.</li> <li>• Journal d'utilisation de l'instrument, y compris les dates d'analyse pour chaque série.</li> <li>• Registres d'extraction des échantillons, y compris la documentation du traitement des étalons de calibration, des contrôles de qualité et des échantillons d'étude pour chaque série, y compris les dates de l'extraction.</li> <li>• Identité des QCS et des lots d'étalons de calibration ainsi que les échantillons d'étude dans chaque série de mesures</li> <li>• Documentation des réglages et de la maintenance de l'appareil</li> <li>• Système de gestion de l'information de laboratoire (LIMS)</li> <li>• Informations de validation, y compris la documentation et les données pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélectivité (effets de matrice), spécificité (interférence) sensibilité, fidélité et exactitude, effet mémoire, dilution, taux d'extraction, effet de matrice.</li> <li>- Stabilité des solutions sur paillasse, de congélation-décongélation, à long terme, d'extraction et de solutions mères</li> <li>- Validations croisées/ partielles, le cas échéant.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau de toutes les séries (y compris les séries échouées) et des dates d'analyse</li> <li>• ID de l'instrument pour chaque série †</li> <li>• Tableau des résultats de la concentration de l'étalon de calibration et des fonctions de réponse (paramètres de la courbe-étalonnage) de toutes les séries acceptées avec fidélité et exactitude.</li> <li>• Tableau des résultats de contrôle de la qualité à l'intérieur et entre les séries (à partir de l'exactitude et de la fidélité des séries). Les valeurs extérieures doivent être clairement indiquées.</li> <li>• Données sur la sélectivité (effet de matrice), la spécificité (interférences), la linéarité dilutionnelle et la sensibilité (LLOQ), effet mémoire, taux d'extraction, Stabilité des solutions de paillasse, de congélation-décongélation, à long terme, d'extraction et de solution mère.</li> <li>• Validation partielle ou croisée, s'il y a lieu.</li> <li>• Joindre un rapport distinct pour validation supplémentaire, s'il y a lieu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau de toutes les séries, état (accepté et échoué), raison de l'échec et dates d'analyse.</li> <li>• ID de l'instrument pour chaque série †</li> <li>• Tableau des résultats de la concentration de l'étalon de calibration et de la fonction de réponse. (paramètres de la courbe d'étalonnage) de toutes les séries acceptées avec l'exactitude et la fidélité.</li> <li>• Tableau des résultats des QCS de toutes les séries acceptées avec l'exactitude et la fidélité des résultats des QCS et l'exactitude et la fidélité entre les séries et pour les séries acceptées.</li> <li>• Tableau des séries réinjectées avec les résultats des séries réinjectées et la ou les raisons de la réinjection.</li> <li>• L'analyse des tendances des graphiques des QCS est recommandée.</li> <li>• Tableau des résultats de concentration de l'étude.</li> <li>• Diagrammes de réponse du SI pour chaque série d'analyses, y compris les séries échouées.</li> </ul>
------------	---	---	---

<p>Chromatogrammes et réintégration.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piste de vérification électronique (Electronic audit trail)</li> <li>• 100% e-chromatogrammes de l'original et de la réintégration des séries acceptées et échouées</li> <li>• Raison de la réintégration.</li> <li>• Mode de réintégration 100 % des feuilles de résumé des séries acceptées et des séries échouées, y compris la courbe d'étalonnage, la régression, la fonction de pondération, la réponse de la substance à analyser et de l'IS et retentions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromatogrammes représentatifs (original et réintégration).</li> <li>• Raison de la réintégration.</li> <li>• Pour les études comparatives de bioéquivalence, 100% de chromatogrammes d'origine et de réintégration des séries acceptées et échouées. (sous forme électronique CD-ROM)</li> <li>• Les chromatogrammes peuvent être déposés à titre de documents annexes.</li> <li>• Pour les études comparatives de bioéquivalence, 100 % des feuilles récapitulatives des séries acceptées et des séries échouées, y compris la courbe d'étalonnage, la régression, la fonction de pondération, les réponses de l'analyte et de l'IS, les temps de rétention et le facteur de dilution, le cas échéant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les études comparatives de bioéquivalence, 100% des chromatogrammes. (sous forme électronique CD-ROM)</li> <li>• Les chromatogrammes peuvent être déposés en annexe. (sous forme électronique CD-ROM)</li> <li>• Pour les études comparatives de bioéquivalence, les chromatogrammes originaux et réintégrés et les résultats d'intégration initiaux et répétés.</li> <li>• Raison de la réintégration</li> <li>• Identification et discussion des chromatogrammes avec réintégration manuelle</li> <li>• SOP pour la réintégration, s'il y a lieu</li> <li>• Pour les études comparatives de bioéquivalence, 100 % des feuilles récapitulatives des séries acceptées et des séries échouées, y compris la courbe d'étalonnage, la régression, la fonction de pondération, les réponses des substances à analyser et de l'IS, les temps de rétention et le facteur de dilution, le cas échéant.</li> </ul>
<p>Écarts par rapport aux procédures.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation instantanée des écarts/événements inattendus</li> <li>• Enquête sur les événements imprévus</li> <li>• Évaluation de l'impact</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description des écarts</li> <li>• Impact sur les résultats de l'étude</li> <li>• Description et données à l'appui des enquêtes poussées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description des écarts</li> <li>• Impact sur les résultats de l'étude</li> <li>• Description et données à l'appui des enquêtes poussées.</li> </ul>

Analyse répétée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP pour la réalisation d'une réanalyse/analyse répétée (définir les raisons de la réanalyse, etc.)</li> <li>• Conserver 100 % des données répétées/analysées.</li> <li>• Enregistrements instantanés de la raison des répétitions.</li> </ul>	• Non applicable.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau des ID d'échantillon, motif de la réanalyse, valeurs d'origine et de réanalyse, raisons des valeurs déclarées, ID de la série.</li> <li>• SOP de réanalyse.</li> </ul>
ISR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP pour ISR.</li> <li>• Données ISR : IDs des séries, des feuilles récapitulatives des séries, des chromatogrammes ou d'autres fichiers de données électroniques des instruments.</li> <li>• Documentation des enquêtes sur les défaillances de l'ISR, s'il y a lieu.</li> </ul>	• Non applicable.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau de données ISR (valeurs d'origine et de réanalyse et ID des séries, pourcentage de différence, pourcentage de réussite)</li> <li>• Enquêtes sur les échecs de l'ISR, le cas échéant <sup>††</sup></li> <li>• SOP pour ISR <sup>††</sup>.</li> </ul>
La communication.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre les parties concernées (demandeur, organismes de recherche sous contrat (CRO) et consultants) relativement à l'étude.</li> </ul>	• Non applicable.	• Non applicable.
Audits et inspections.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport d'audit et d'inspection.</li> </ul>	• Non applicable.	• Non applicable.

- On s'attend à ce que le demandeur conserve les données au site d'analyse pour appuyer les données sommaires soumises dans les rapports de validation et les rapports bioanalytiques. Les rapports de validation et les rapports bioanalytiques doivent être soumis avec la demande.

<sup>†</sup> Il est possible de rajouter ou de créer un lien à partir du rapport de validation.

<sup>††</sup> Soumettre soit dans le rapport de validation, soit dans le rapport bioanalytique.

## 8. DÉFINITIONS

**Analyse** : Série de procédures analytiques allant du traitement ou de la dilution de l'échantillon à la mesure sur un instrument d'analyse.

**Analyte** : Une fraction chimique spécifique mesurée, y compris un médicament intact, une biomolécule ou son dérivé ou un métabolite dans une matrice biologique.

Concentration nominale : Concentration théorique ou prévue.

**Conformité du système** : Détermination du bon fonctionnement de l'instrument (p. ex. sensibilité et rétention chromatographique) par analyse d'un ensemble d'étalons de référence effectuée avant l'analyse.

**Courbe étalon** : La relation entre la réponse de l'instrument (p.ex. surface du pic, hauteur ou signal) et la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon dans une gamme donnée. Aussi appelée Courbe d'étalonnage.

**Courbe d'étalonnage** : La relation entre la réponse de l'instrument (p.ex. surface du pic, hauteur ou signal) et la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon dans une gamme donnée. Aussi appelée courbe étalon.

**Échantillon blanc** : Échantillon d'une matrice biologique auquel aucun analyte et aucun EI n'a été ajouté.

**Échantillon de contrôle de la qualité (QCS)** : Échantillon enrichi d'une quantité connue d'analyte qui est utilisée pour surveiller la conformité d'une méthode bioanalytique et évaluer l'intégrité et la validité des résultats des échantillons inconnus analysés dans un lot individuel ou une série donnée.

**Échantillon subi** : Échantillon obtenu à partir de sujets.

Échantillon traité : L'échantillon final qui a été soumis à diverses manipulations (p.ex. extraction, dilution, concentration).

**Échantillon zéro** : Un échantillon blanc enrichi d'un EI.

**Étalon de calibration** : Matrice à laquelle une quantité connue d'analyte a été ajoutée ou enrichie. Les étalons de calibration sont utilisés pour construire les courbes d'étalonnage.

**Étalon interne (IS)** : Composé similaire de structure analogue ou isotopique stable marqué, ajouté aux étalons de calibration, aux QCS et aux échantillons d'étude à une concentration connue et constante pour faciliter la quantification de l'analyte cible.

Effet de matrice : L'altération directe ou indirecte ou l'interférence en réponse en raison de la présence d'analytes non intentionnels ou d'autres substances interférentes dans l'échantillon.

**Effet mémoire** : L'apparition d'un signal d'analyte dans un échantillon provenant d'un échantillon précédent.

**Exactitude** : Le degré de proximité de la valeur mesurée par rapport à la valeur nominale ou à la valeur réelle connue dans des conditions prescrites (ou mesurée selon une méthode particulière). Dans ce document, l'exactitude est exprimée en pourcentage d'erreur relative de la valeur nominale.

**Exactitude (%) = ((Valeur mesurée - Valeur nominale)/Valeur nominale) × 100**

**Fidélité** : Degré de concordance (c.-à-d. le degré de dispersion) entre une série de mesures. La fidélité est exprimée par le coefficient de variation (CV) ou l'écart-type relatif (RSD) exprimé en pourcentage.

**Fidélité (%) = (écart-type / moyenne) × 100**

**Fonction de réponse** : Une fonction qui décrit adéquatement la relation entre la réponse de l'instrument (p. ex. surface du pic ou rapport de hauteur ou signal) et la concentration (quantité) de la substance à analyser dans l'échantillon. La fonction de réponse est définie dans une gamme donnée. Voir aussi Courbe d'étalonnage.

**Gamme de calibration** : La gamme de calibration d'une méthode analytique est l'intervalle entre les concentrations supérieure et inférieure (quantités) de l'analyte dans l'échantillon pour lequel il a été démontré que la méthode analytique répond aux exigences de fidélité et d'exactitude de la mesure, et de la fonction réponse.

**Intégrité de la dilution** : Évaluation de la procédure de dilution de l'échantillon pour confirmer que la procédure n'a pas d'incidence sur la concentration mesurée de l'analyte.

**ISR= Incurred Sample Reanalysis** : Réanalyse d'une partie des échantillons prélevés lors d'une analyse distincte effectuée un autre jour afin de déterminer si les résultats d'analyse originaux peuvent être reproduits.

**Limite inférieure de quantification (LLOQ)** : La plus petite quantité d'un analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une fidélité et une exactitude prédéfinies.

**Limite supérieure de quantification (ULOQ)** : La limite supérieure de quantification d'une méthode d'analyse individuelle est la plus grande quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude prédéfinies.

**Lot (pour bioanalyse)** : Un lot est constitué des QCS et d'échantillons d'étude qui sont manipulés pendant une période de temps fixe et par le même groupe d'analystes avec les mêmes réactifs dans des conditions homogènes.

**Lot (pour les étalons de référence et les réactifs)** : Quantité spécifique de matière produite au cours d'un procédé ou d'une série de procédés de manière à ce qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. Aussi appelé «Lot».

**Matrice biologique** : Matière biologique comprenant, sans s'y limiter, le sang, le sérum, le plasma et l'urine.

**Matrice de substitution :** Une alternative à une matrice d'étude de disponibilité limitée (p. ex. liquide céphalo-rachidien, bile...) ou lorsque la matrice d'étude contient un équivalent endogène interférent.

**Méthode :** Une description complète de toutes les procédures utilisées pour l'analyse des échantillons.

**Parallélisme :** Le parallélisme démontre que la courbe de réponse de la série diluée de l'échantillon subi est parallèle à la courbe d'étalonnage. Le parallélisme est une caractéristique de performance qui permet de détecter les effets de matrice potentiels.

**Procédure analytique :** La procédure analytique se réfère à la manière de réaliser l'analyse. Elle doit décrire en détail les étapes nécessaires à la réalisation de chaque analyse.

Procédure opératoire standard (SOP) : Instructions écrites détaillées visant à assurer l'uniformité de l'exécution d'une activité spécifique.

Reproductibilité : Mesure dans laquelle des résultats cohérents sont obtenus lorsqu'une expérience est répétée.

**Sélectivité :** Capacité d'une méthode d'analyse à différencier et à mesurer l'analyte en présence de substances interférentes dans la matrice biologique (interférence non spécifique).

**Sensibilité :** La plus faible concentration d'analyte qui peut être mesurée avec une exactitude et une fidélité acceptables (c.-à-d., LLOQ).

Série analytique (également appelée «série») : Un ensemble complet d'échantillons d'analyse et d'étude avec un nombre approprié d'étalons de calibration et des QCS pour leur validation. Plusieurs séries peuvent être complétées en une journée ou une seule série peut durer plusieurs jours.

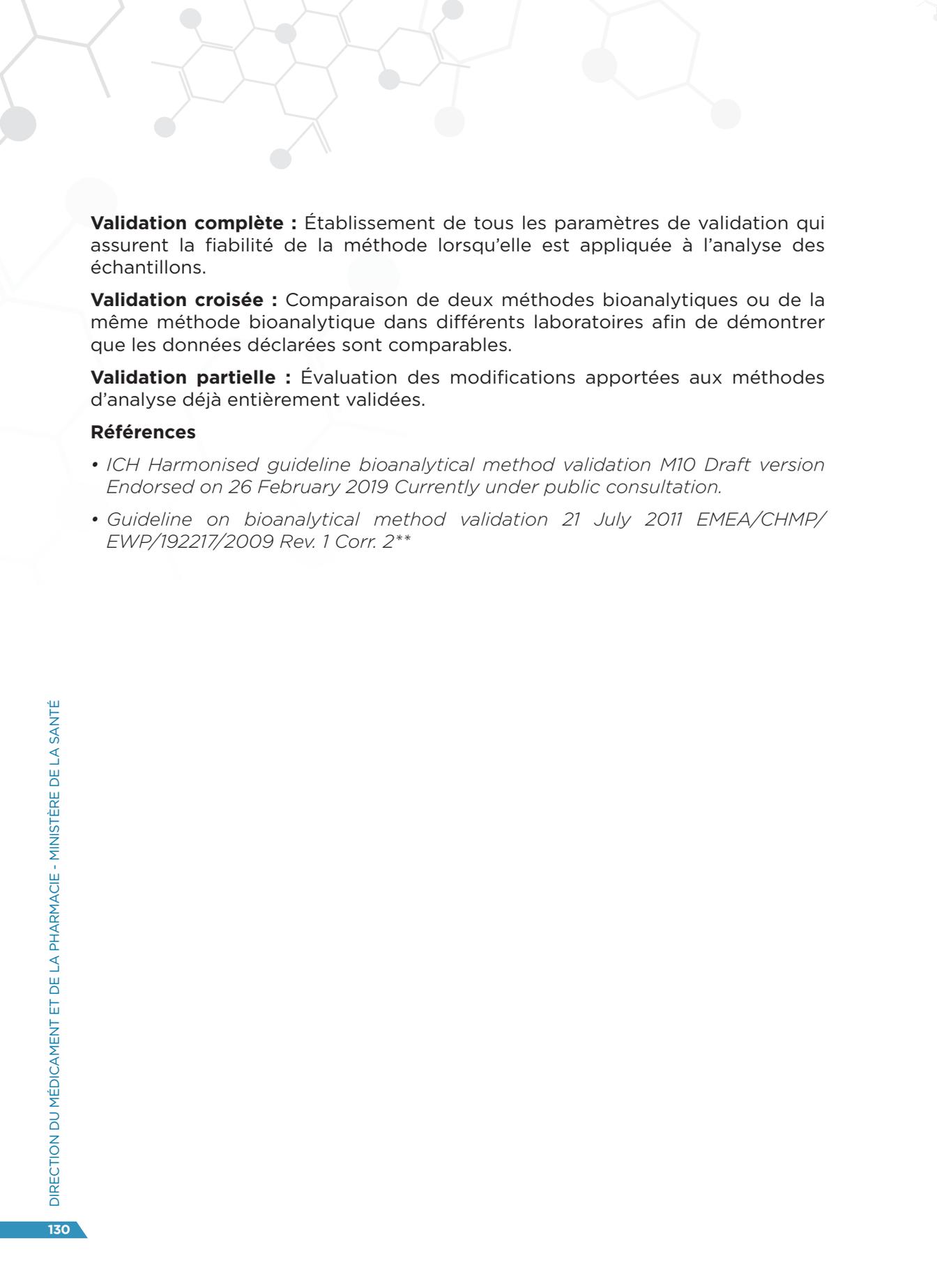
**Solution de travail :** Solution non matricielle préparée en diluant la solution mère dans un solvant approprié. Il est principalement ajouté à la matrice pour préparer les étalons de calibration et les QCS.

**Spécificité :** Capacité d'une méthode d'analyse de détecter et de différencier l'analyte d'autres substances, y compris ses substances apparentées (p. ex. substances de structure similaire à l'analyte, métabolites, isomères, impuretés ou médicaments concomitants).

**Substance interférente :** Substance présente dans la matrice qui peut affecter l'analyse d'un analyte.

**Taux d'extraction :** L'efficacité d'extraction d'un procédé d'analyse, exprimée en pourcentage de la quantité connue d'un analyte effectuée au cours des étapes d'extraction et de traitement de l'échantillon de la méthode.

**Validation :** Démonstration qu'une méthode bioanalytique convient à l'usage auquel elle est destinée.



**Validation complète :** Établissement de tous les paramètres de validation qui assurent la fiabilité de la méthode lorsqu'elle est appliquée à l'analyse des échantillons.

**Validation croisée :** Comparaison de deux méthodes bioanalytiques ou de la même méthode bioanalytique dans différents laboratoires afin de démontrer que les données déclarées sont comparables.

**Validation partielle :** Évaluation des modifications apportées aux méthodes d'analyse déjà entièrement validées.

### Références

- *ICH Harmonised guideline bioanalytical method validation M10 Draft version Endorsed on 26 February 2019 Currently under public consultation.*
- *Guideline on bioanalytical method validation 21 July 2011 EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2\*\**

# ANNEXE V

## Méthode de dissolution et comparaison des courbes

La méthode de dissolution doit permettre d'étudier la libération à partir de la forme pharmaceutique. On distingue deux types de dissolution : les dissolutions ayant pour but la libération des lots (CQ) et les dissolutions utilisées comme support aux bioexonérations.

### 1. Les dissolutions utilisées dans le but de bioexonération : deux cas existent

- a. basée sur la BCS : les dissolutions comparatives entre le médicament test et le médicament de référence doivent être faites pour chaque dosage.
- b. basée sur les dosages : les dissolutions comparatives entre les divers dosages du médicament test par rapport à celui utilisé lors des études de bioéquivalence.

Ces dissolutions comparatives doivent se faire en respectant les exigences suivantes :

- Quantité : une unité par bol pour laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée (sauf exception);
- Méthode : appareil à palette ou appareil à panier ;
- Vitesse d'agitation :
- Appareil à palette : 50 tr/min (ou 75 tr/min si justifié),
- Appareil à panier : 100 tr/min ;
- Milieu de dissolution : tampons aqueux à pH 1,0 à 1,2 - 4,5 et 6,8 sans surfactant et milieux CQ;
- Volume du milieu : inférieur ou égal à ( $\leq$ ) 900 ml (500 ml au minimum) ;
- Température du milieu :  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  ;
- Temps d'échantillonnage : 10, 15, 20, 30 et 45 min pour les formes à libération immédiate (BCS I ou III). Autres temps sont à définir pour les formes à libération modifiée ou les autres classes BCS, ces temps doivent permettre une comparaison des profils et avoir des prélèvements dans les zones de fort changement de dissolution.
- Répétitions : au moins 12 unités par dosage et par pH ;

L'utilisation d'enzyme est possible en cas de crosslinking (réticulation de la gélatine).

Les résultats de l'étude doivent comporter un tableau récapitulatif des résultats individuels, un calcul des moyennes avec coefficient de variation (CV%), un résumé graphique, et un calcul du facteur de similarité  $f_2$  si nécessaire.

*NB : en cas de bioexonération de dosage pour des molécules peu solubles, des différences peuvent exister entre les dosages du fait de la solubilité. Dans ce cas, deux possibilités existent en plus du test ci-dessus : utiliser la même dose par vase en multipliant le nombre d'unités, ou faire les dissolutions comparatives entre le médicament test et le médicament de référence pour chaque dosage.*

## **2- Les dissolutions utilisées dans le but de libération de lot doivent permettre d'exclure les lots non conformes en qualité et pouvant entraîner une non équivalence in vivo.**

Ces méthodes peuvent utiliser tous les types d'appareil, de milieu et de paramètres s'ils sont justifiés. Les appareils et milieux pharmacopées sont à privilégier. En cas d'ajout de surfactant, la quantité doit être justifiée et doit être la plus faible possible. L'utilisation d'enzyme est possible en cas de crosslinking.

Pour ce faire lors du développement de la méthode, sa discriminante devra être vérifiée par rapport soit à :

- des lots non équivalents in vivo
- des paramètres de process tel la dureté des comprimés, la taille et la densité des granulés
- des paramètres de formulation pouvant avoir un impact. Pour les excipients, cette discriminante peut être vérifiée en modulant les quantités de lubrifiant, liant, désintégrant mais sans en supprimer aucun.
- En plus il peut être demandé :
  - Pour les principes actifs faiblement solubles, la taille des particules est un élément clef à discuter et vérifier si besoin.
  - La modification des paramètres de dissolution (vitesses, milieu, etc...)

Une vitesse de plus de 100 rpm pour un appareil à panier ou de 50 rpm pour un appareil à palette doit être justifiée, l'obtention d'une variabilité faible ou d'une dissolution rapide n'est pas recevable.

Pour les produits à libération retardée, une dissolution bi phasique avec une première phase acide ou moins de 10% doit être dissous en 2h, puis une phase neutre ou la forme doit se comporter comme une forme classique.

Les limites de dissolution sont fixées en fonction de la forme :

- Formes à libération immédiate: si 85% ou plus est atteint en 15, 30, ou 45 minutes: prendre la valeur obtenue, l'arrondir à la 5e unité inférieure, enlever 10% pour avoir la valeur Q. Exemples : 87% obtenu en 30 minutes, arrondi à 85% : Q=75 à 30 minutes. 94% obtenus en 15 minutes, arrondi à 90% : Q=80% à 15 minutes.
  - Si moins de 85% sont obtenus en 45 minutes, se rapporter aux formes à libération prolongée.

- Formes à libération prolongée: 3 points sont nécessaires : un premier point voisin de 20% (limites  $\pm 10\%$  de la valeur choisie) de dissous, un second proche de 50% (limites  $\pm 10\%$  de la valeur choisie) et un dernier à plus de 80-85% de dissous (limite inférieures uniquement  $> xx\%$ ).

### 3 - Étude de dose dumping (libération incontrôlée) pour les formes à libération modifiée

Pour les formes à libération modifiée, une dissolution spécifique sera menée dans le milieu CQ en présence d'alcool à 10 et 40%. La libération en présence d'alcool doit être inférieure ou égale à celle du produit de référence avec alcool et à celle du produit test sans alcool. En cas contraire une mention spéciale est à apporter sur le RCP.

### 4 - Comparaison des courbes de dissolution

Si moins de 85% est dissous en 15 minutes, une comparaison des courbes de dissolution doit être effectuée (sauf pour la phase acide des formes à libération retardée).

Si la variabilité est de moins de 20% sur le premier point et de moins de 10% sur les autres, un test de F2 peut être effectué. Ce test s'effectue sur les moyennes, nécessite 3 temps minimum (sans en exclure aucun depuis le 1er prélèvement) et 1 seul temps avec des dissolutions  $>85\%$  soit pour la référence soit pour le test est accepté.

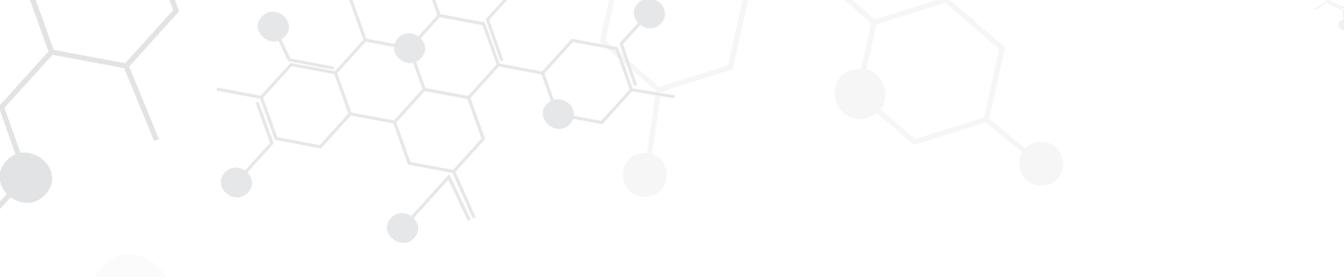
La formule est :

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Et une comparaison est acceptée si le F2 est  $>50\%$ .

Si le test de F2 ne peut être utilisé pour des raisons de variabilité trop grande un test alternatif doit être utilisé en complément du test de F2 : un test de MSD (Multivariate statistical reference) ou un test de bootstrapping du F2.

Si la variabilité est due au seul produit référence, celle-ci doit être discutée. Si la variabilité est due au seul produit test, possiblement une reformulation devra être effectuée.



## **Bibliographie**

*EMA CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* guideline on the investigation of bioequivalence*

*EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017 Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action*

*FDA Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application DECEMBER 2013 Docket Number: FDA-2013-D-1464.*

*EMA/810713/2017 Question and Answer on the adequacy of the Mahalanobis distance to assess the comparability of drug dissolution profiles*

*EMA/CHMP/138502/2017 Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development.*

