



Université Mohammed V – Souissi
Faculté de médecine et de pharmacie – Rabat
Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie



Les étapes de réalisation d'une étude de bioéquivalence

Centre Universitaire d'Étude de Bioéquivalence de la faculté de médecine/pharmacie-Rabat

Pr. Y. CHERRAH

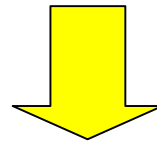
06 décembre 2012

Introduction

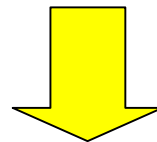
Définition de la biodisponibilité (Bd) :

- **fraction de la dose** de médicament absorbé qui pénètre dans la circulation générale
- et la **vitesse** à laquelle s'effectue ce processus.

Dosage sanguin du médicament
et/ou de ses métabolites,



$$C = f(t)$$



Paramètres pharmacocinétiques :
SSC, C_{max} et t_{max}

$$\text{Biodisponibilité absolue} = \frac{\text{SSC (VO)}}{\text{SSC (IV)}}$$

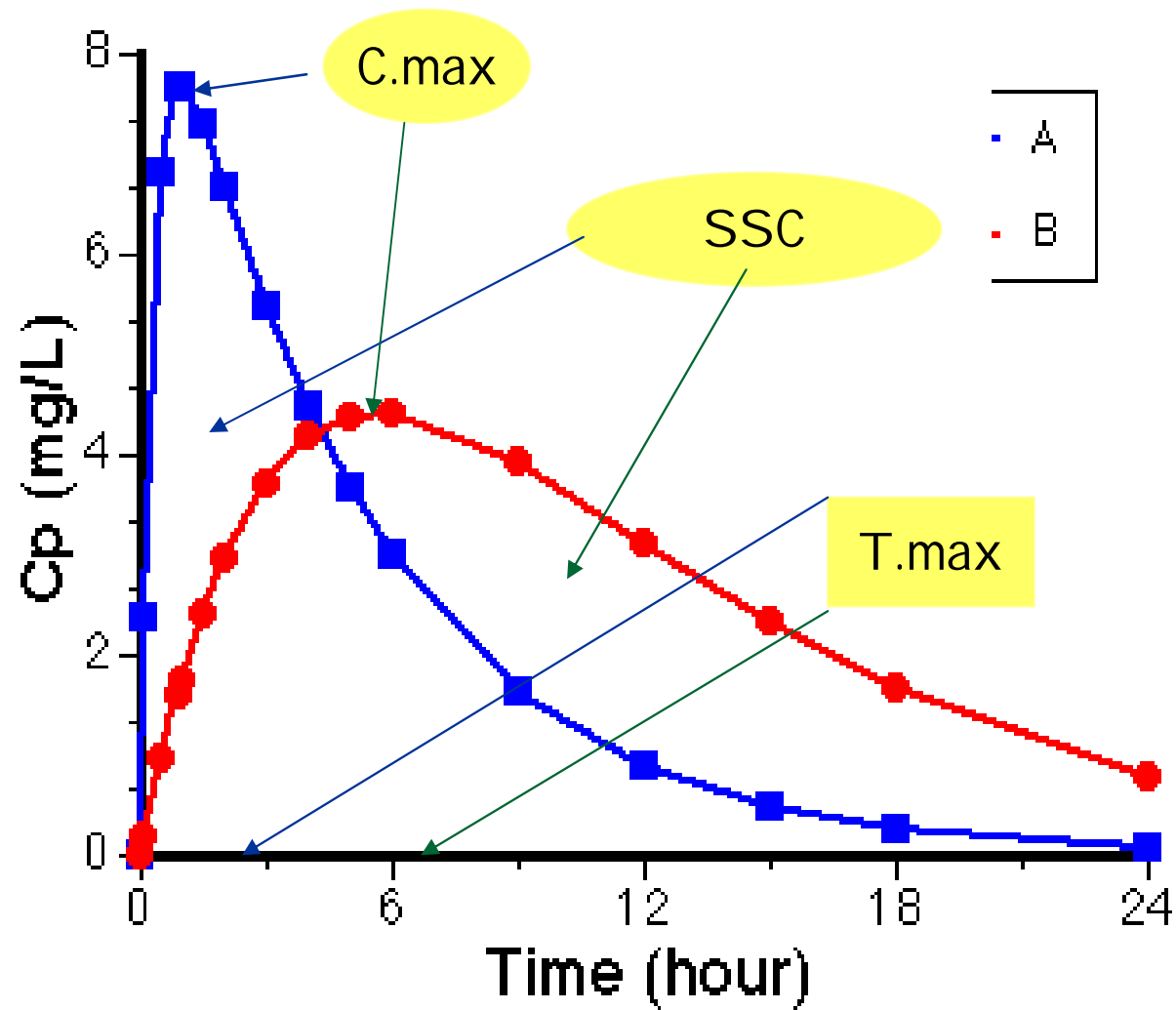
$$\text{Biodisponibilité relative} = \frac{\text{SSC}_{\text{(médicament essai)}}}{\text{SSC}_{\text{(médicament référence)}}$$

Plus simplement

La biodisponibilité, paramètre pharmaceutique, caractéristique d'une forme pharmaceutique, correspond :

- 1) À la **quantité de principe actif libéré** à partir de la forme pharmaceutique qui est réellement absorbé et qui se trouve dans la circulation générale (S.S.SC)
- 2) Et à **la vitesse** à laquelle se déroulent ces phénomènes (Cmax- Tmax)

Paramètres de la BD



Les produits d'essai et de référence sont *bioéquivalents si :*

- ❑ La même forme galénique,
- ❑ La même dose des mêmes ingrédients actifs
- ❑ les profils du médicament, de ses métabolites, ou des deux sont semblables.

L'établissement du niveau de ressemblance nécessaire entre les profils pour la bioéquivalence :

- ❑ au moyen d'une **évaluation statistique** appropriée
- ❑ et en respectant les **normes établies** pour le médicament et les formes pharmaceutiques à l'étude.

Bioéquivalence

La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.



La bioéquivalence est évaluée habituellement à partir des concentrations du médicament, de ses métabolites, ou des deux, mesurées dans le **plasma**, le **sang** ou le **sérum**.

Dans certains cas, l'**excrétion urinaire** du médicament, de ses métabolites, ou des deux peut être utilisée.

Si **impossibilité de réalisation** d'une étude de Bd fondée sur une méthodologie adéquate :

→ recours aux études de **pharmacodynamie**.

→ certains cas, l'équivalence thérapeutique établie au moyen d'**études cliniques**.



Produits Multisources :

- Ce sont des équivalents pharmaceutiques ou des produits pharmaceutiques alternatifs qui peuvent être des équivalents thérapeutiques.
- Les produits multisources, déclarés équivalents thérapeutiques, deviennent interchangeables.

Equivalence thérapeutique : Problématique

- Démonstration directe de l'équivalence thérapeutique nécessite des **études cliniques** avec un grand nombre de patients
- Ces études sont :
 - financièrement lourdes,
 - souvent inutiles
 - et parfois non éthiques
- Pour cela le concept de bioéquivalence a été introduit depuis 40 ans environ



Équivalence thérapeutique et bioéquivalence

- Sur la base du concept de bioéquivalence deux produits sont déclarés équivalents thérapeutiques si les paramètres pharmacocinétiques sanguins sont essentiellement similaires (C_{max} , t_{max} , AUC)
- Démarche : Extrapolation d'une concentration sanguine supposée reproduire la concentration au niveau du site d'action



Concept reconnu et admis

Équivalence thérapeutiques et bioéquivalence (limites)

Au delà de la 1^{ère} extrapolation d'autres limites apparaissent :

- Sujets sains d'âge moyen et très homogènes sur le plan surface corporelle et masse notamment grasseuse
- Essais menés sur un seul lot choisi par le producteur.
Souvent la formule du princeps n'est pas une formule définitive : Lot d'essai clinique parfois différent du lot industriel
- Essais menés à un instant «t» avec une évolution industrielle possible

Étapes préliminaires de l'étude de biodisponibilité

- 1. Objectifs de l'étude (p)**
- 2. Chercheur principal(p)**
- 3. Installations pour les études cliniques, les travaux de laboratoire et les analyses(p)**
- 4. Comité d'éthique de l'établissement(p)**
- 5. Revue de littérature (i)**
- 6. Mise au point et validation de la méthode de dosage (i)**
- 7. Etude préliminaire(i)**

Comité d'éthique

- Le dossier du comité d'éthique comprend :
- Un descriptif sur les deux produits (générique et princeps) en français et en arabe
 - Consentement éclairé en français et en arabe
 - Assurance
 - Attestation du Médecin coresponsable de l'étude
 - Attestation du pharmacologue coresponsable de l'étude.

Comité d'éthique

- Informations sur les produits
- Protocole de réalisation de l'étude
 - Sélection des volontaires
 - Critères d'inclusion
 - Critères d'exclusion
 - Critères d'exclusion
- Etude pharmacocinétique
 - Méthode de dosage
 - ...

ATTESTATION

Nous soussignées « RMA WATANYA » Compagnie Marocaine d'Assurances et de Réassurances dont le siège social est à CASABLANCA – 83, AVENUE DES F.A.R.
Certifions que la :

SOCIETE

est assurée auprès de notre Compagnie en Responsabilité Civile Exploitation et produits livrés par police N°1000/402.2008.0065-C/1603 contre les conséquences pécuniaires de la RESPONSABILITE Civile dans le cas ou celle-ci serait recherchée à raison des accidents Corporels, Matériels et Immatériels causés aux tiers par suite des essais cliniques (BIOEQUIVALENCE) qu'elle est appelée à effectuer sur le produit 10 mg suivant Dispositions ci-après :

- Nombre de volontaires : 24 personnes
- Age moyen des volontaires : 20 à 40 ans
- Nom de la molécule mère :
- Produit d'origine :
- Nom du laboratoire local :
- Lieu des essais cliniques : Hôpital des spécialités – Rabat
- Période du 30/06/2008 au 31/12/2008.

Cette garantie est accordée aux capitaux suivants :

✓ RESPONSABILITE CIVILE EXPLOITATION

Tous dommages confondus : 500.000,00 DH (Cinq Cent Mille Dirhams)
Corporel, Matériel et Immatériel
Franchise sur tous dommages autre que corporels : 10% Min 5000 DH

La présente attestation est délivrée pour servir et valoir ce que de droit. Elle est valable pour la période du 30/06/2008 au 31/12/2008 à 24 heures.

En foi de quoi, la présente attestation est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Casablanca le 27 Mai 2008

LE SOUSCRIPTEUR :

lana - rma



83, avenue de l'Armée Royale - Casablanca - Maroc - Tél. : 022 31 21 63 - 022 31 01 69 - 022 31 38 84
ش.م. الإسم وأسمائها 1.796.170.800 درهم - ص.ب. 15 207 - ص.و.خ.ج. 111.6696 - البنتا 35101950 - ت.خ. 01094830
مقارلة منظمة بالتعاون 99-17 بحماية مدونة التأمينات

Attestation du Médecin

- Le médecin doit déclaré qu'il est responsable du recrutement des volontaires, du suivi de l'étude...

Accord du comité d'éthique



Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale
Université Mohammed V - Souissi
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

KTIOUET Jamal Eddine
Président
Psychologie
ABDALLAOUI Faïza
Recherche Médecine Dentaire
ABOUQAL Redouane
Recherche Médecine
AGOUMI Abdelaziz
Sciences Pharmaceutiques
ALAMI MACHICHI Drissi
Droit
CHERKAOUI Mustapha
Paramédical
DADSI BOUTALEB Fatima
Société Civile
FIKRI BENBRAHIM Nouredine
Santé Publique
GHAFIR Driss
Recherche Médecine
GHARBI Mohamed El Hassan
Religion
HAJJAJ – HASSOUNI Najia
Recherche Médecine
RIDA Sana
Recherche Médecine Dentaire
SINACEUR Allal
Philosophie
ZEGGWAGH Amine Ali
Recherche Médecine

Secrétariat Administratif
GUEDIRA Khaoula
Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat
☎ + 212 37 77 35 60
✉ + 212 37 77 37 01
Email : k.quedira@medramo.ac.ma

04 NOV 2007
876.07

Monsieur le Professeur W.MAAZOUZI
Service d'anesthésie Réanimation
Hôpital des spécialités
Rabat

Objet : Avis du Comité d'Ethique de Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
Référence : Protocole de recherche intitulé Etude de bioéquivalence entre deux comprimés ...

Cher Confrère,

J'ai l'honneur de vous informer que le Comité d'Ethique de Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat a tenu une séance de travail pour examiner le protocole de recherche cité en référence et que vous avez bien voulu lui soumettre pour avis éthique.

Au terme de l'étude et de l'analyse du dossier, le Comité d'Ethique a émis un **avis favorable** pour la réalisation de ce travail de recherche.

L'investigateur principal est prié d'informer le Comité d'Ethique des éventuels amendements, effets indésirables ou toute autre difficulté rencontrée au cours de cette étude.

En vous souhaitant plein succès dans votre recherche, je vous prie de croire, Monsieur et Cher Confrère, à mes meilleurs sentiments confraternels.

Pour le Comité d'Ethique
Le Président

Sélection des sujets de l'étude

1. Choix des sujets

- les études de médicaments à caractéristiques simples peuvent être réalisées chez des **volontaires sains**.
- les femmes participantes **non enceintes** et non susceptibles de l'être pendant l'étude.



2. Caractéristiques souhaitables des sujets

- La réduction de la variabilité intra-sujet des paramètres pharmacocinétiques attribuable à certaines caractéristiques des sujets est un objectif important dans le choix des participants :
 - **Âge** : 18 et 55 ans
 - **Rapport taille-poids**
 - **Santé** : examen médical, analyses courantes du sang et de la fonction hépatique et rénale.

3. Nombre de sujets

Étude de type croisé : nombre estimé selon des normes à respecter et des produits pharmaceutiques comparés.

La probabilité qu'une étude de taille donnée sera conforme aux normes est fonction :

- de la **différence moyenne** prévue entre les formes d'essai et de référence pour **les valeurs SSC_T et C_{max}** ,
- du **$CV_{intra-sujet}$ prévu pour SSC_T et C_{max}** .
 - En ce qui concerne les médicaments à caractéristiques simples, le $CV_{intra-sujet} < 20\%$;
 - dû à l'échantillonnage, ou si l'étude n'est pas bien menée, le $CV_{intra-sujet}$ peut être plus élevé.

Évaluation de la biodisponibilité

- L'évaluation de la biodisponibilité s'effectue par un essai in vivo chez l'homme.
- Critères d'inclusions des volontaires
- Critères d'exclusions des volontaires
- Admission définitive des volontaires dans l'étude

Population

Nombres de sujets :

le nombre de volontaire varie de 12 à 36.

Recrutement :

Les sujets volontaires seront présélectionnés par l'investigateur comme étant a priori sains, sur la base des investigations suivantes et après vérifications des critères d'inclusion et de non-inclusion.

Population

Critères d'inclusion :

Pourront participer à cet essai, les volontaires :

- Le sexe masculin et féminin.
- Agés de 18 à 55 ans (ces âges étant inclus),
- Fumeurs modérés (< 15 cigarettes /jour),
- Ayant signé leur consentement éclairé écrit,
- Présentant les conditions nécessaires à l'adhésion au protocole (compréhension des buts et contraintes de l'essai)

Population

L'inclusion des volontaires sera faite après :

- . Un interrogatoire sur leurs antécédents médicaux et chirurgicaux.
- . Un interrogatoire sur leur condition physique récente et actuelle,
- . Un examen clinique complet.

Population

.Un bilan biologique sanguin sera réalisé (NFS, Glycémie, ASAT, ALAT, Créatinine, urée et bilirubine totale.

En outre, les volontaires ne devront avoir reçu aucun médicament dans les 7 jours précédant la première administration

Population

Critères d'exclusion concernant les antécédents des volontaires :

Ne seront pas inclus dans l'essai les volontaires présentant :

- . Des antécédents médicaux et/ou chirurgicaux jugés par l'investigateur comme non compatibles avec l'entrée dans l'essai.
- . Des antécédents d'asthme ou d'allergie sévère,

Population

- . Des antécédents de réaction d'hypersensibilité ou d'allergie à un médicament,
- . Des antécédents de troubles psychiatriques avec traitements de plus de 6 mois pendant les 3 dernières années,

Population

- . Des antécédents de toxicomanie et /ou d'alcoolisme,
- . Des antécédents de traumatisme crânien grave avec perte de connaissance prolongée au cours des 5 dernières années

Population

Critères d'exclusion concernant l'état de santé des volontaires :

Ne seront pas inclus dans l'essai les volontaires :

- . Présentant une contre-indication connue à la prise des produits de l'essai,

Population

. Présentant une maladie aiguë ou chronique pouvant interférer soit avec l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'excrétion du produit, soit avec les paramètres évalués,

Présentant une pathologie psychiatrique,

. Présentant une anomalie biologique (valeurs hors des normes du laboratoire d'analyses médicales) ayant une significations pathologique

Population

Critères généraux d'exclusion

Ne seront pas inclus dans l'essai les volontaires:

1. Consommant une quantité importante de produits pouvant agir sur la motilité gastro-intestinale ou sur le débit urinaire.
2. Susceptibles de prendre un médicament pendant la période de l'essai,

Population

3. Ayant des habitudes alimentaires sortant des normes (régime riche en lipides, régime végétarien, régime hyper protidique, régime hypo ou hyper-calorique),

4. Refusant de signer le formulaire de consentement

Population

5. Susceptibles de ne pouvoir participer à la totalité de l'essai,

6. Ayant participé à un essai de recherche biomédicale dans les trois mois précédents ou participant à un autre essai de recherche biomédicale,

7. Injoignables en cas d'urgence,

Population

8. Incapables de s'abstenir de fumer pendant toute la durée des hospitalisations,

9. Privés de liberté par décision administrative judiciaire ou sous un régime de protection légale

Population

Admission définitive dans l'essai :

Après que les résultats de l'examen médical préalable aient été communiqués au volontaire par le médecin, et avant d'inclure définitivement le volontaire dans l'essai, l'investigateur :

Population

S'assurera que chaque critère d'inclusion et d'exclusion a été vérifié, en cochant la case correspondante du cahier d'observation,

S'assurera que le volontaire a pris connaissance du formulaire d'information et accepte les éventuels inconvénients liés à l'administration des produits, et les modalités pratiques de réalisation de l'essai

Population

Respect de l'anonymat :

Afin de respecter l'anonymat des volontaires, leur nom et leur prénom n'apparaîtront à aucun moment; les volontaires seront identifiés par un nom de code constitué des trois premières lettres de leur nom et des deux premières lettres de leur prénom. Un numéro sera attribué à chaque volontaire à l'inclusion dans l'essai

Population

Critères d'arrêt d'administration en cours d'essai –
procédure de remplacement :

A tout moment un volontaire pourra arrêter
prématurément sa participation à l'essai, soit sur sa
demande soit sur décision de l'investigateur.

Un volontaire arrêtera l'essai dans les circonstances
suivantes:

Population

- a) non prise d'un produit de l'essai, non respect du schéma posologique prescrit.

- b) Volontaire perdu de vue avant la fin de l'essai, ou n'ayant pu respecter les conditions pratiques de réalisation.

Population

c) Volontaire retirant son consentement

d) Données incomplètes ou manquantes, rendant impossible l'exploitation de l'observation,

Population

- e) Apparition d'une pathologie non imputable aux produits de l'essai, mais pouvant interférer avec les paramètres mesurés,
- f) Apparition d'une pathologie imputable aux produits de l'essai ou aux conditions expérimentales de l'essai (ex.: intolérance clinique ou biologique),
- g) Découverte ou survenue d'un critère de non-inclusion

Population

Quelle que soit la raison de sortie de l'essai d'un volontaire, celle-ci sera clairement mentionnée dans le cahier d'observation et les documents la justifiant seront joints.

Dans la mesure du possible, un bilan clinique et biologique sera pratiqué.

Plan et milieu de l'étude

1. Normalisation des conditions de l'étude :

- exercice,
- régime alimentaire,
- usage du tabac et la consommation d'alcool.
- aucune prise d'autre médicament

2. Plan de base à appliquer : plan croisé à deux étapes :

- le produit à l'étude
 - et le produit de référence
- } administrés à chacun des sujets.

3. Prise d'aliments et de liquides

- sujets à jeun 10 heures avant l'administration du médicament (hospitalisation la veille). Petit déjeuner, 2h après la prise du medt. les repas sont standards.

4. Posture et activité physique

- sujets ne devraient pas pouvoir s'allonger pendant au moins 2 heures après l'administration du médicament.

5. Intervalle entre les doses :

- Intervalle entre les journées d'étude devrait être suffisamment long ($5 T_{1/2}$) → élimination de l'organisme de la dose administrée antérieurement.

6. Temps d'échantillonnage (I)

La durée des prélèvements de sang ou d'urine dans une étude devrait être suffisante pour correspondre à **au moins 80%** de la SSC connue extrapolée jusqu'à l'infini (SSC_1).

Cette durée représente en général **au moins $3 \times T_{1/2}$** terminale du médicament.

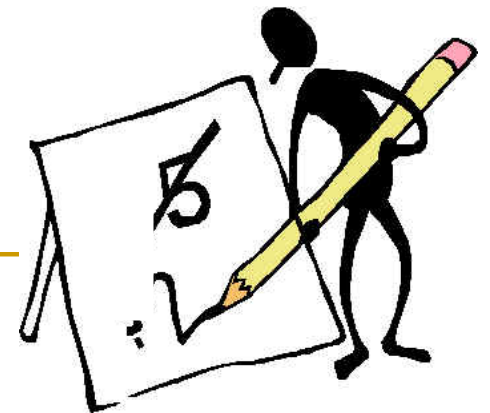
Calculer les paramètres pharmacocinétiques pertinents :
prélever **de 12 à 18 échantillons** de sang/ sujet/ dose.

Le **choix du temps et du nombre d'échantillons** devrait tenir compte de la variabilité inter-individuelle.

6. Temps d'échantillonnage (II)

Les **temps exacts** de prélèvement doit être **notés et espacés** pour l'évaluation précise de

- **C_{max}** du médicament dans le sang,
- **SSC** en fonction du temps (au moins 80% de la SSCI connue),



6. Temps d'échantillonnage (III)

- **Cte d'élimination terminale** : au moins 4 points sont nécessaires durant la phase terminale pour une estimation correcte à partir d'une regression linéaire.
- **Si utilisation de l'urine** : prélever un nombre suffisant d'échantillons → évaluer la vitesse et l'étendue d'excrétion rénale.



Mise en place de l'étude : Prélèvements

- **En pratique** : au minimum 3 points par phase et 3 points par zone d'inflexion.
- **Molécule à un compartiment par VO** : minimum 9 prélèvements, (souvent en pratique plus proche de 12 ou plus pour être certain d'avoir le C_{max}/T_{max}).
- **Molécule à 2 compartiments par VO** : 15 prélèvements minimum et quelquefois jusqu'à 24 et plus (forme MR).
- **Volume maximum** : fonction du sexe, ne pas oublier la biologie de laboratoire dans les calculs

7. Échantillonnage du sang ou de l'urine ?



- **Conditions normales** : sang pour mesurer les concentrations du médicament :
 - sérum ou plasma (+++) ;
 - sang entier (+).
- Si les concentrations dans le sang sont trop faibles
- quantité importante (>40%) du médicament éliminée inchangée dans l'urine,

Urine : liquide biologique à échantillonner pour les périodes : **0-2, 2-4, 4-8, 8-12 et 12-24h.**

8. Manipulation des échantillons

Les prélèvements doivent être centrifugés et mis en 2 aliquots pour chaque prélèvement

- Traitement et conservation des échantillons dans des conditions qui ne causent pas de dégradation importante des substances à analyser(- 30°C).



9. Détermination des effets secondaires et des réactions indésirables

- Parfois, les E.I à un médicament sont dus à des **facteurs autres que le PA** contenu dans la forme pharmaceutique.
- La **vitesse d'absorption et les excipients** contenus dans la forme pharmaceutique peuvent modifier la fréquence des réactions indésirables, leur survenue et leur gravité.

Méthodes de dosage

L'établissement de la Bd dépend de la **justesse des méthodes d'analyse** des médicaments mères et, au besoin, de leurs métabolites.

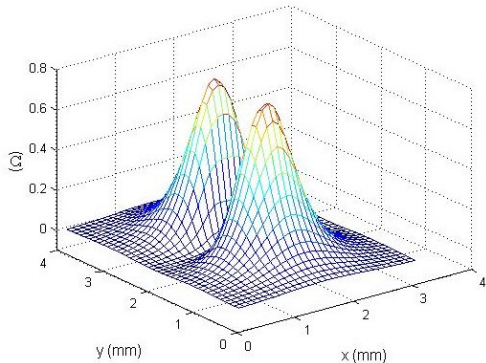
1 Médicament et métabolites du médicament

- établissement de la Bd en fonction de la **mesure fiable, précise et juste du PA ou ses métabolites**, ou des deux en fonction du temps.
- Règle générale : le dosage de la substance mère ou de l'ingrédient actif;
- Certains cas : le dosage des métabolites.
- Dans le cas d'un **pro-médicament** : dosage du composant actif.

2. Méthode analytique (I)

Les méthodes analytiques doivent être :

- reproductibles,
- sélectives,
- et suffisamment sensibles,
- précises et justes.



Les études de bioéquivalence :
06 décembre 2012



2. Méthode analytique (II)

Les chercheurs devraient se conformer aux principes et aux méthodes de **validation des analyses**

Le rapport devrait décrire :

- la **validation** qui précède l'étude,
- les **caractéristiques de performance** (exactitude, précision, contrôle de la qualité) de chaque série analytique de l'étude, conformément aux principes de BPL.

3. Stabilité des échantillons : (dégradation des substances à analyser)

4. Limite de quantification

5. Spécificité : l'absence d'interférence de :

- composés endogènes dans la matrice biologique,
 - produits nutritifs,
 - métabolites
 - produits de dégradation
- } avec la méthode d'analyse.

6. Récupération (extraction) :

- démontrer la **reproductibilité de la récupération** absolue du médicament pendant la préparation de l'échantillon.
- La récupération établie pour des **concentrations basses, moyennes et élevées**, basées sur la marge de valeurs escomptée.

7. Précision et exactitude :

→ pour les concentrations basses, moyennes et élevées dans la matrice.

8. Contrôle de la qualité des échantillons enrichis (I)

- **Cas de substances stables** : préparer des échantillons de contrôle de la qualité dans le liquide en question (ex., le plasma), comprenant au moins des concentrations tirées des segments bas, moyens et élevés de la plage d'étalonnage.

→ stockage des échantillons de contrôle de la qualité avec les échantillons à l'étude.

→ La stabilité de ceux-ci est acceptable s'ils manifestent des caractéristiques semblables à celles des échantillons tirés des volontaires.

8. Contrôle de la qualité des échantillons enrichis (II)

- **Cas de substances moins stables :**

→ préparer des échantillons de contrôle de la qualité chaque jour ou chaque semaine.

9. Valeurs aberrantes (analyses répétées)

- Dans la plupart des études, quelques échantillons devront être **analysés de nouveau** → Les critères pour les identifier devraient être établis à l'avance.
- Certaines valeurs aberrantes peuvent être identifiées avant de révéler le code d'analyse;
- elles seront attribuées à des **facteurs** comme :
 - erreurs de traitement,
 - bris d'appareil,
 - mauvaise chromatographie, ou
 - échantillons de contrôle de la qualité en dehors des limites de tolérance préétablies.

Sommaire :

- Introduction
- Étapes préliminaires de l'étude de biodisponibilité
- Sélection des sujets de l'étude
- Plan et milieu de l'étude
- Produits pharmaceutiques d'essai et de référence
- Méthodes de dosage
- **Analyse des données**
- Analyse type pour une étude comparative de Bd

Analyse des données

1. Normes de bioéquivalence (I)

En ce qui concerne les médicaments à caractéristiques simples, les normes suivantes - établies à partir d'études de Bd comparée à dose unique de type croisé - permettent d'établir la bioéquivalence.

- a) L'intervalle de confiance à 90% entre la surface moyenne relative SSC_T de la forme pharmaceutique d'essai et de la forme de référence doit être entre 80% et 125%.
- b) La C_{max} moyenne relative mesurée de la forme d'essai et de la forme de référence doit être entre 80% et 125%.

1. Normes de bioéquivalence (II)

- La combinaison des critères SSC et Cmax sert de limite pour les différences au niveau de la vitesse d'absorption des médicaments à caractéristiques simples.
- (même si tmax semble être un paramètre approprié, il est souvent difficile de l'établir avec exactitude.
- L'importance des différences varie d'un médicament à l'autre.

2. Présentation des données

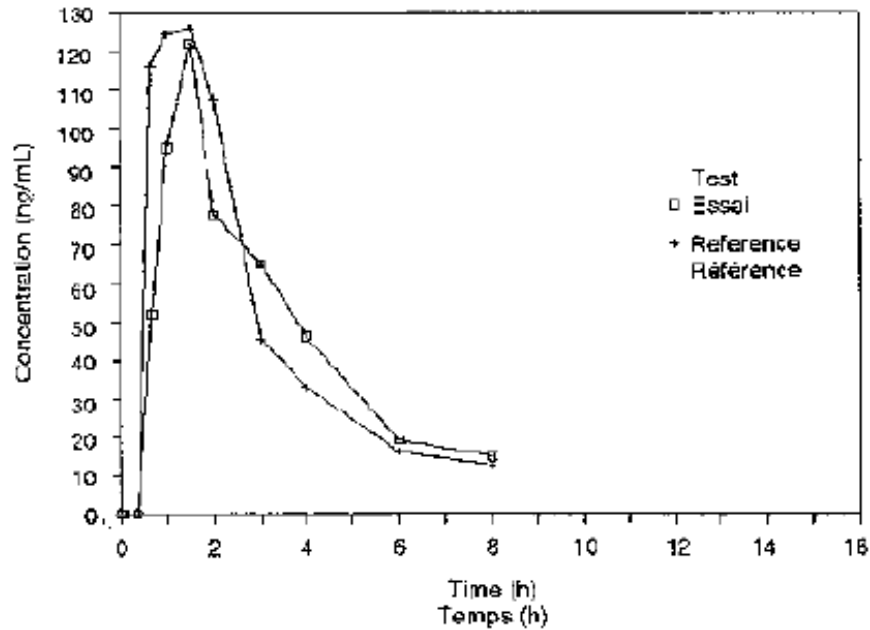
- Présentation sous forme de **tableaux** comprenant :
 - concentrations du médicament dans le plasma, le sang ou le sérum pour chaque sujet,
 - moment d'échantillonnage
 - forme pharmaceutique.
- Identification claire dans ces tableaux de **Tout écart au protocole** : échantillons manquants, prélèvement tardif des échantillons....

Établir **deux graphiques** pour chacun des sujets et deux graphiques pour les valeurs moyennes pour tous les sujets :

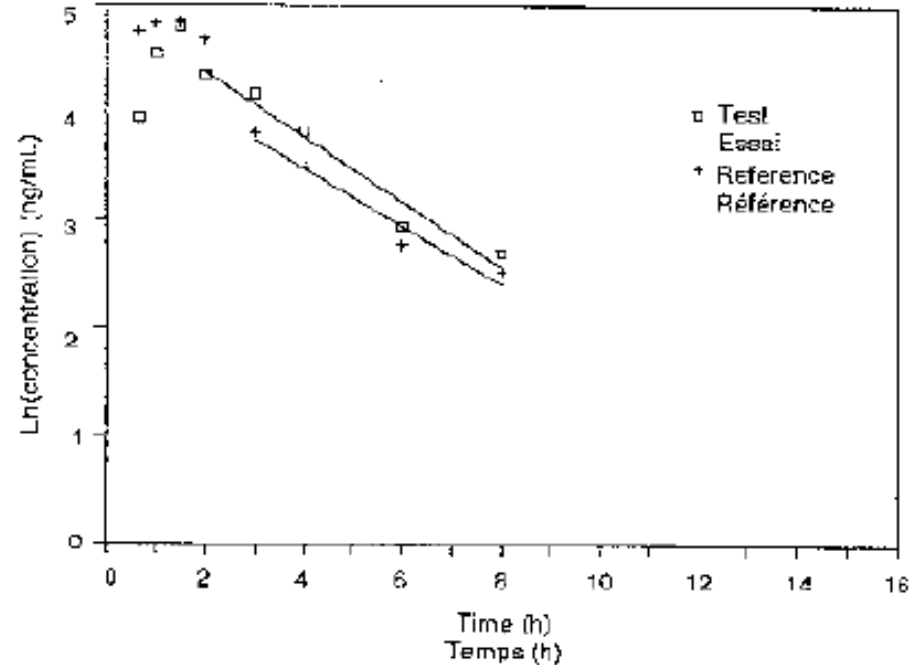
- un graphique sur échelle linéaire
- un graphique sur échelle semilogarithmique.

Ces graphiques présentent $C(\text{réf et essai}) = f(t_{\text{échantillonnage}})$
les logarithmes naturels (ln) doivent être employés.

En règle générale, les graphiques semi-logarithmiques devraient présenter les lignes de régression utilisées pour évaluer la cste de vitesse terminale de disposition (λ) des 2 formes pharmaceutiques.



Courbe de concentration en fonction du temps pour le sujet A



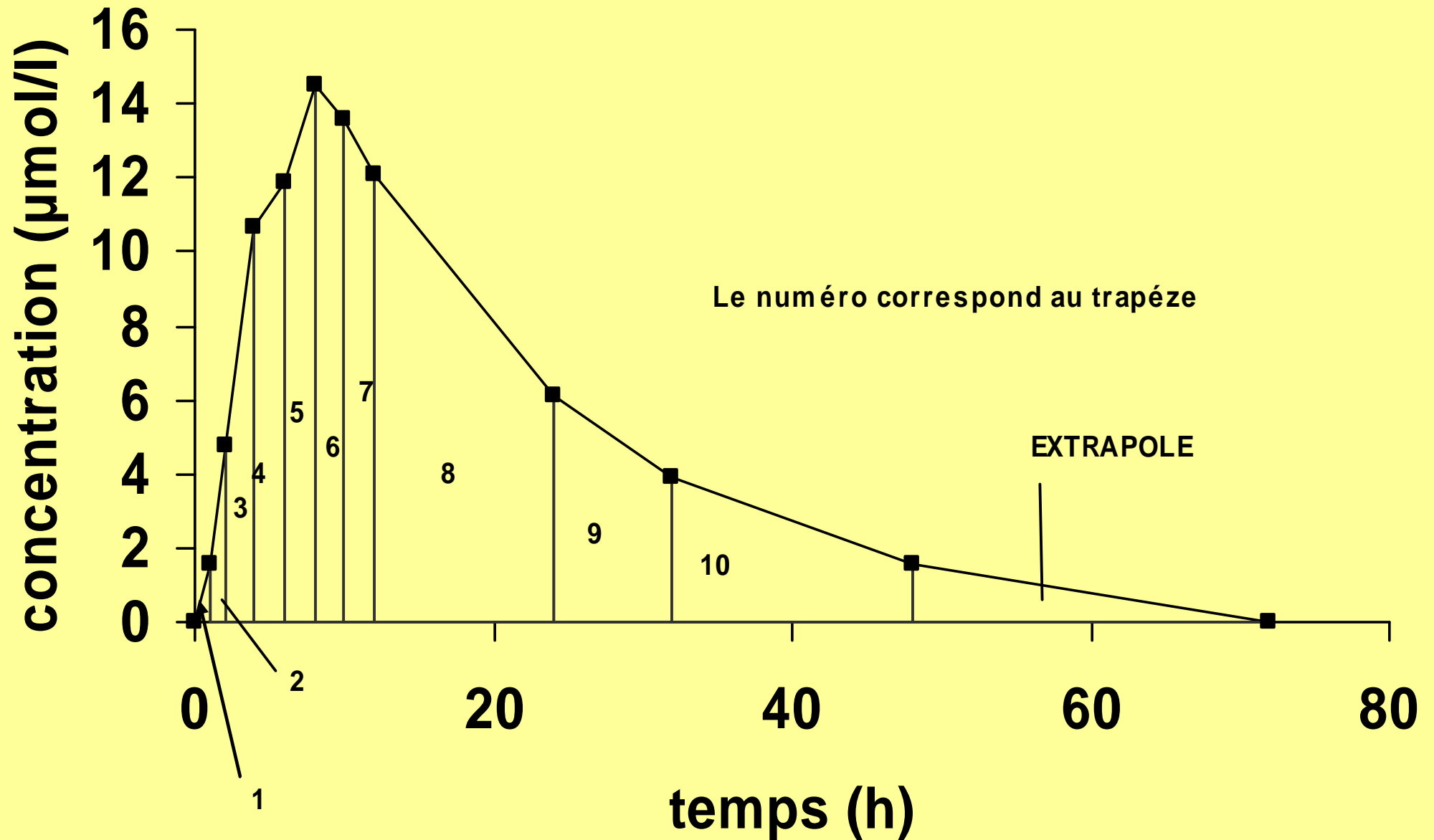
Courbe du ln (concentration) en fonction du temps pour le sujet A

3. Paramètres pharmacocinétiques

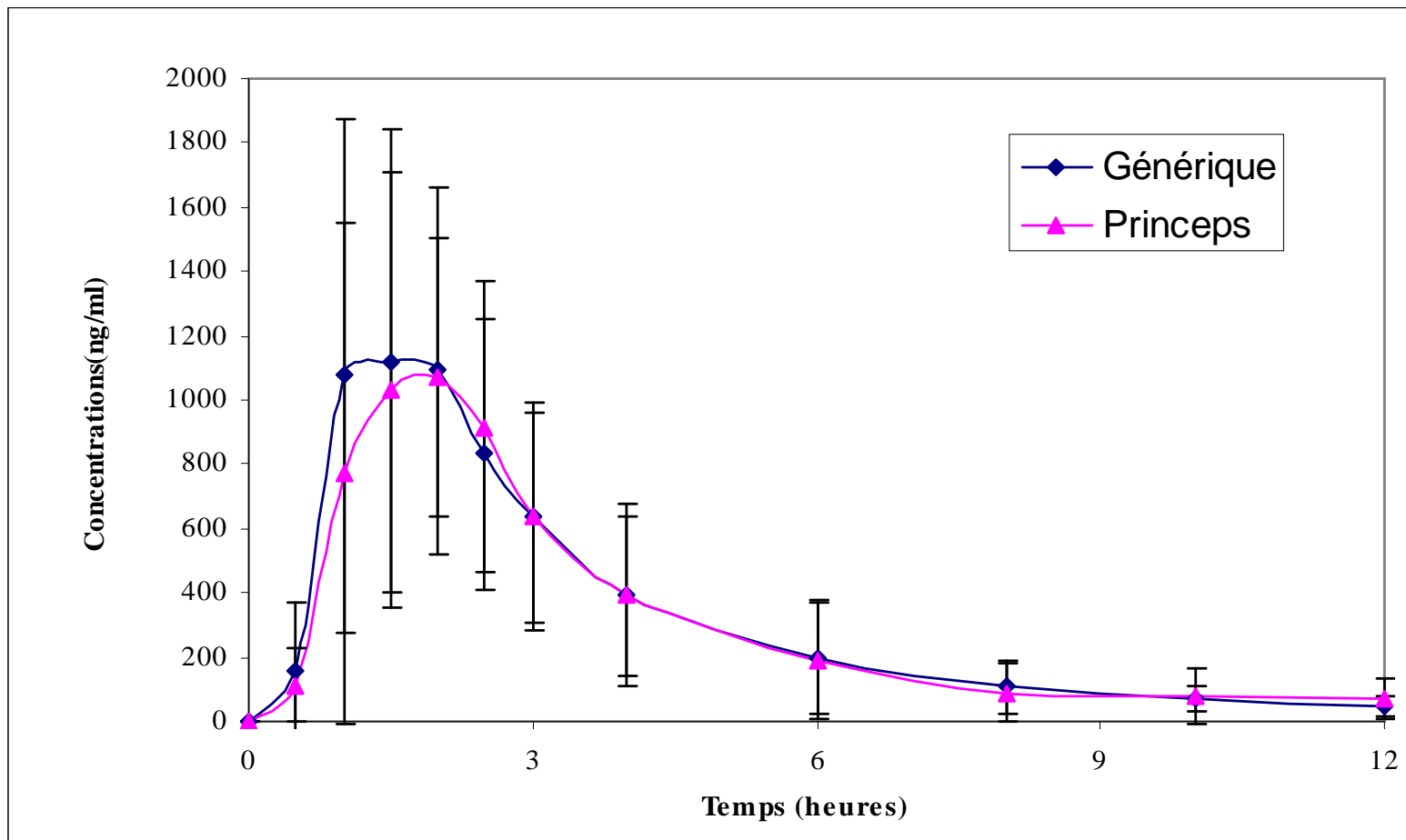
Les estimations des paramètres pharmacocinétiques suivants doivent être compilées pour chacune des combinaisons sujet-forme pharmaceutique.

- a) **SSC_T** : Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps évaluée jusqu'à la dernière concentration mesurable, selon la règle du trapèze.
- b) **SSC_I** : Surface sous la courbe (SSC_T) plus la surface extrapolée à l'infini, calculée à l'aide de la valeur de λ .
- c) **SSC_T/SSC_I**
- d) **C_{max}**
- e) **t_{max}**
- f) **ke** : Cte de vitesse d'élimination

Méthode des trapèzes



Courbes des concentrations plasmatiques moyennes obtenues chez 24 volontaires



Traitement pharmacocinétiques de données

- Calculs des AUC_{0-12h} pour les 24 patients
- Calculs des $AUC_{0-\infty}$
- Calculs des C_{max}
- Calculs des T_{max}
- Calculs des temps de demi-vie

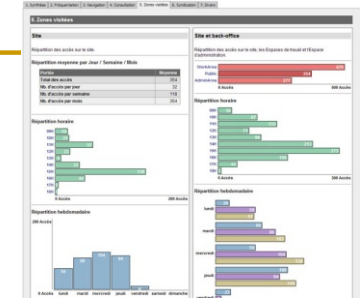
Traitement pharmacocinétiques des données

SUJET	Période	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (heure)	t _{1/2} (heure)
1A	1	3582	3437	1540	2.5	1.56
2A	1	2862	2839	1660	1	1.31
3A	1	3530	3484	1537	2	1.37
4A	1	4485	4277	1672	2	1.26
5A	1	3357	3254	1483	1.5	1.18
6A	1	3878	3772	2000	1.5	1.55
7A	1	6031	5814	2190	1	1.90
8A	1	3532	3446	1449	1	1.48
9A	1	2625	2557	823	1.5	2.13
10A	1	6569	6342	1915	1.5	2.13
11A	1	4282	4230	2013	1	1.65
12A	1	2763	2688	821	2.5	1.62
13A	2	9432	9176	2679	1	1.48
14A	2	2952	2706	681	3	2.24
15A	2	1820	1789	756	1	1.66
16A	2	2448	2402	1156	2	1.26
17A	2	6435	6322	2084	1.5	1.86
18A	2	3467	3394	1770	1	1.44
19A	2	4987	4857	1516	2	1.83
20A	2	3520	3383	1478	1.5	1.45
21A	2	1808	1766	996	1	1.39
22A	2	1234	1222	417	2.5	0.9
23A	2	1991	1966	1018	1.5	0.9
24A	2	9137	8642	1780	1	1.89
Moyenne A		4030	3907	1476	1.58	1.56

Traitement pharmacocinétiques des données

Paramètres	AUC_{0-∞} (ng.h/ml)	AUC_{0-t} (ng.h/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (heure)	t_{1/2} (heure)
Générique	4030	3907	1476	1.58	1.56
SD	2135	2049	552	0.60	0.35
Princeps	3891	3751	1358	1.72	1.69
SD	2552	2411	544	0.44	0.39

4 Analyse statistique (I)



- Les **tableaux d'ANOVA** compris dans la documentation (rapport) devraient inclure les **tests statistiques appropriés** de tous les effets inclus dans le modèle.
- Les données des ANOVA, propres au plan de l'étude et à son exécution, doivent être **exprimées avec suffisamment de chiffres significatifs** pour permettre d'autres calculs.
- Les analyses devraient comprendre **toutes les données sur tous les sujets**, relativement aux données mesurées.

4 Analyse statistique (II)

- D'autres analyses peuvent aussi être effectuées avec des valeurs ou des **sujets choisis mais exclus initialement des analyses**. Ces exclusions doivent être justifiées.
- Il est rarement acceptable **d'exclure > 5% des sujets ou > 10% des données** pour toute combinaison sujet-forme pharmaceutique.
- Il faudrait effectuer une ANOVA portant sur les **données de t_{max} et de λ et de SSCT, SSCI et de C_{max}** soumises à une transformation logarithmique.

4 Analyse statistique (II)

→ Les résultats signalés comprennent :

- moyennes et CV inter-sujets pour chaque produit;
- ANOVA comportant la source, les degrés de liberté, la somme des carrés, le carré moyen, les valeurs F et p, ainsi que les CV intra-sujet et inter-individuels dérivés;
- rapports de SSCT et de Cmax pour les produits d'essai par rapport aux produits de référence;

4. Analyse statistique (IV)

- rapports de SSCT et de Cmax pour les produits d'essai par rapport aux produits de référence;
- intervalle de confiance à 90 p. 100 relativement à la SSCT moyenne;
- estimation du contenu mesuré pour chaque forme pharmaceutique qui est comparée, ainsi qu'un tableau distinct indiquant c) et d) ci-dessus, corrigé en fonction du contenu mesuré.

Sommaire :

- Introduction
- Étapes préliminaires de l'étude de biodisponibilité
- Sélection des sujets de l'étude
- Plan et milieu de l'étude
- Produits pharmaceutiques d'essai et de référence
- Méthodes de dosage
- Analyse des données
- **Analyse type pour une étude comparative de Bd**

Analyse type pour une étude comparative de biodisponibilité

L'analyse de toute étude comparative de Bd comporte :

- a) **Un schéma de randomisation pour le plan croisé** : tous les sujets identifiés par code, séquence et dates d'administration de la forme pharmaceutique d'essai et de référence.
- b) **Un sommaire (visuel et quantitatif) de la concentration du médicament** pour chaque moment d'échantillonnage et chaque sujet pour la forme pharmaceutique d'essai et de référence.

-
- c) Un sommaire de l'estimation des paramètres pour les formes d'essai et de référence, y compris les moyennes, les écarts types et les CV.

 - d) Une analyse statistique formelle des paramètres pertinents avec comparaison entre les formes pharmaceutiques d'essai et les formes de référence.

Schéma de randomisation du plan croisé pour la comparaison de la forme pharmaceutique d'essai (E) et de la forme de référence (R)

Sujet			Période	
Numéro	ID	Séquence	14 mai 1988	21 mai 1988
001	A	ER	E	R
002	B	RE	R	E
003	C	RE	R	E
004*	D	ER	E	-
005	E	ER	E	R
006	F	RE	R	E
007	G	ER	E	R
008	H	RE	R	E
009	I	ER	E	R
010**	J	RE	-	-
011	K	RE	R	E
012	L	ER	E	R
013	M	ER	E	R
014	N	RE	R	E
015	O	RE	R	E
016	P	ER	E	R
017	Q	RE	R	E
018	R	ER	E	R

* Le sujet ne s'est pas présenté pour la seconde période.
 ** Le sujet ne s'est présenté à aucune des périodes.

Dissolution in vitro

- Choix de l'appareil ou de la méthode?
- Choix des milieux?
- Choix des conditions?
- Membranes?
- Exploitation des résultats?



Comparaison des courbes

La similarité doit être comparée par des méthodes modèle-independent or modèle-dépendent ,par exemple régression linéaire du pourcentage dissous à des temps spécifiques,par comparaison statistique des paramètres de la fonction de Weibull ou par calcul d'un facteur de similarité : f2.

Introduit dans « Comparison of in vitro dissolution profiles : Vinod SHAH – FDA Guidance 07/96 »

F1/F2

■ Fonction de relative différence (%) f1

R(t) % de dose dissoute REFERENCE

T(t) % de dose dissoute PRODUIT A TESTER

■ Fonction de Similarité f2

n nombre de temps de la cinétique de dissolution

F1/F2

■ Conditions d'application

- ❑ 12 unités de chaque forme
- ❑ Utiliser la valeur moyenne
- ❑ CV% 1er temps < 20 %
- ❑ CV% autres temps < 10%
- ❑ Pas de correction de temps de latence
- ❑ Un seul temps après obtention du 85 %

■ Résultats

- ❑ Max f1 proche de 0
- ❑ Final f2 proche de 100 %

■ Domaine de similarité

- ❑ Final f2 >50 %
- ❑ Max f1 < 10 % (15%)

■ Fonction de relative différence

f1 : est une mesure de l'erreur relative entre deux courbes étudiées

$$f1 = \frac{\sum_{i=1}^n |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^n (Ri)}$$

■ Fonction de similarité f2

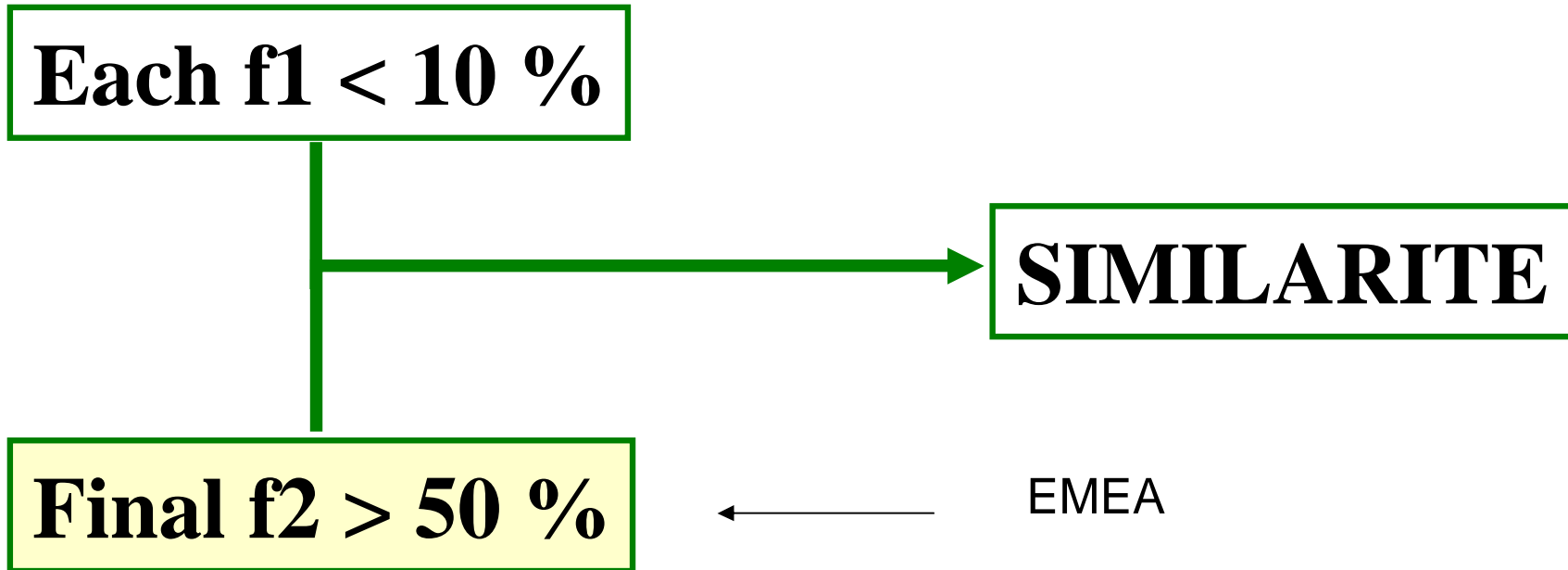
$$f2 = 50 * \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Ri - ti)^2 \right) * 100 \right]$$

n = nombre de points de prélèvements

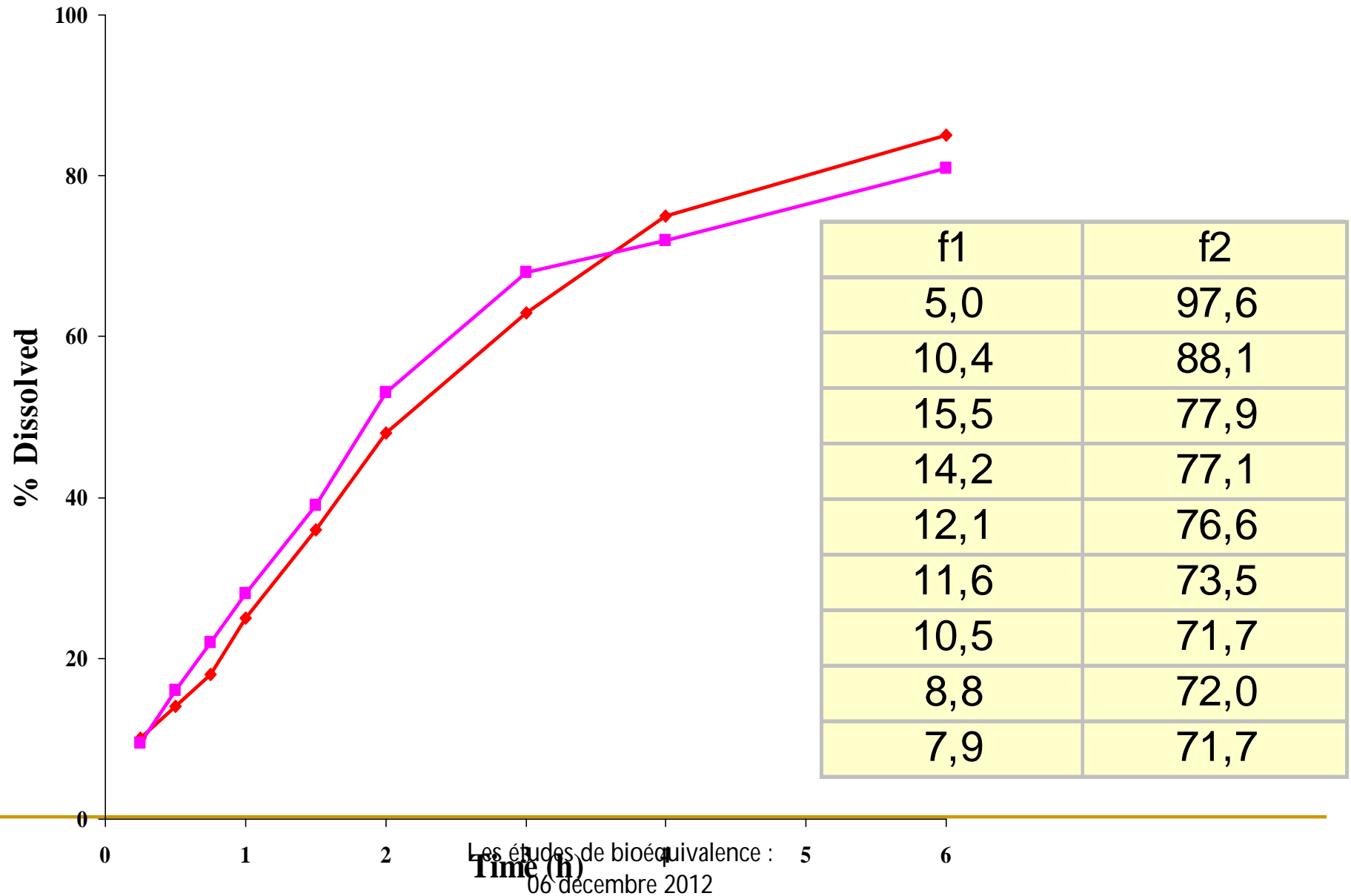
Ri = Dissolution au temps i de la référence

Ti = Dissolution au temps i de la forme à tester

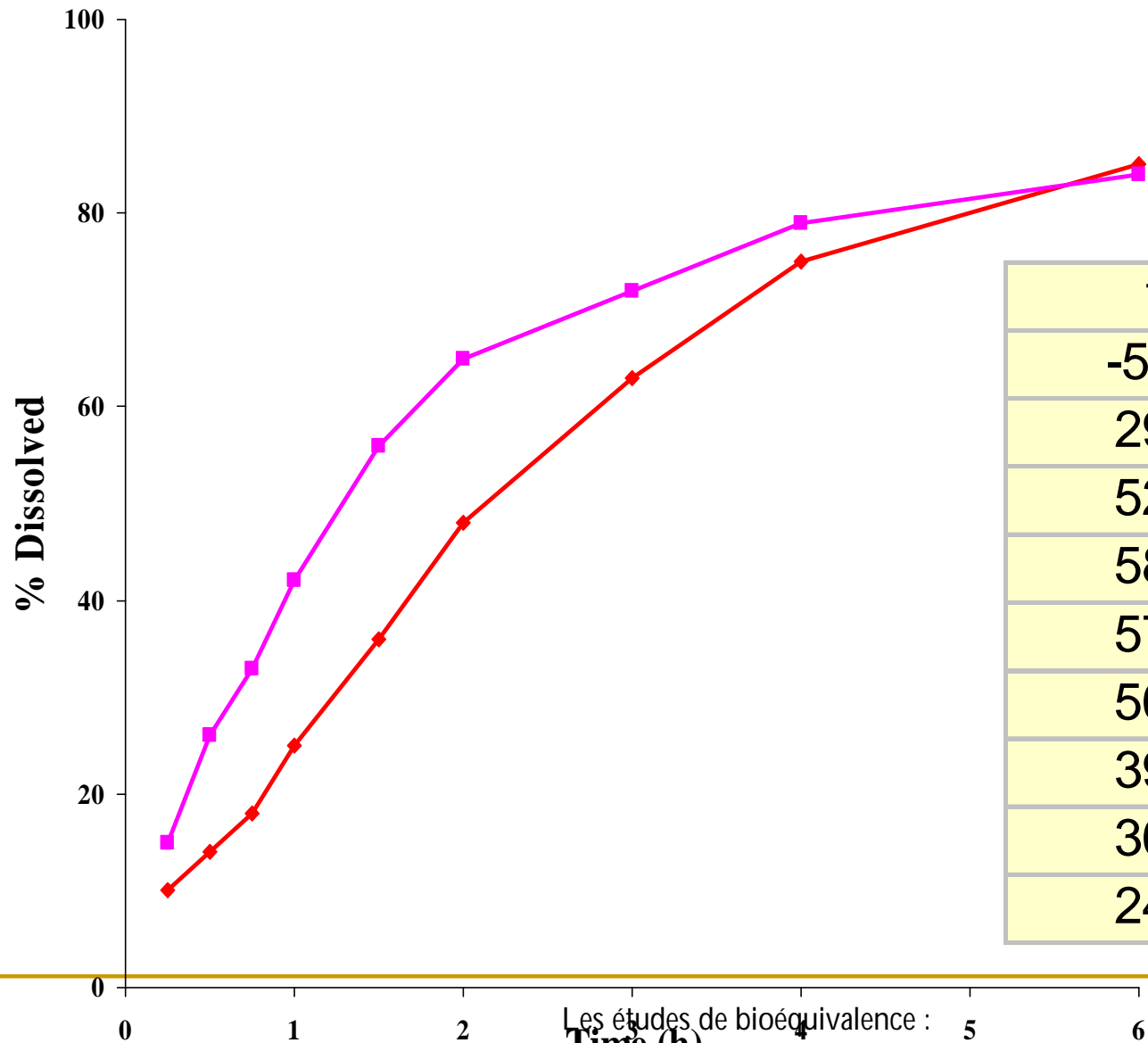
Résultats



Exemple



Exemple



f1	f2
-50.0	64.6
29.2	53.4
52.4	47.7
58.2	44.5
57.3	41.8
50.3	41.2
39.7	42.2
30.8	43.5
24.1	44.8

Conclusion

- Les études de bioéquivalence sont de plus en plus proches de toutes les études cliniques
- La mise en place demande un suivi important mais les connaissances modernes permettent de les alléger ou de les éviter
- Existence de centres spécialisés