



La Bioéquivalence en France: ses atouts, sa mise en place, ses difficultés et les limites de son application

Jean-Marc AIACHE

Docteur Honoris causa de l'université de Buenos-Aires
Professeur Émérite
Faculté de Pharmacie
Université d'Auvergne
Clermont-Ferrand
France

jm.aiache@orange.fr



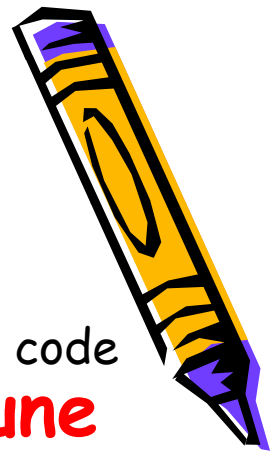


Pourquoi est - il moins
cher?

C'est un faux Médicament disent
certains!!!!



Définition C.S.P,EU



- **Article L5121-1** On entend par :

Sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, **spécialité générique d'une spécialité de référence**, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont **génériques constituent un groupe générique**. Pour l'application du présent, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique ;



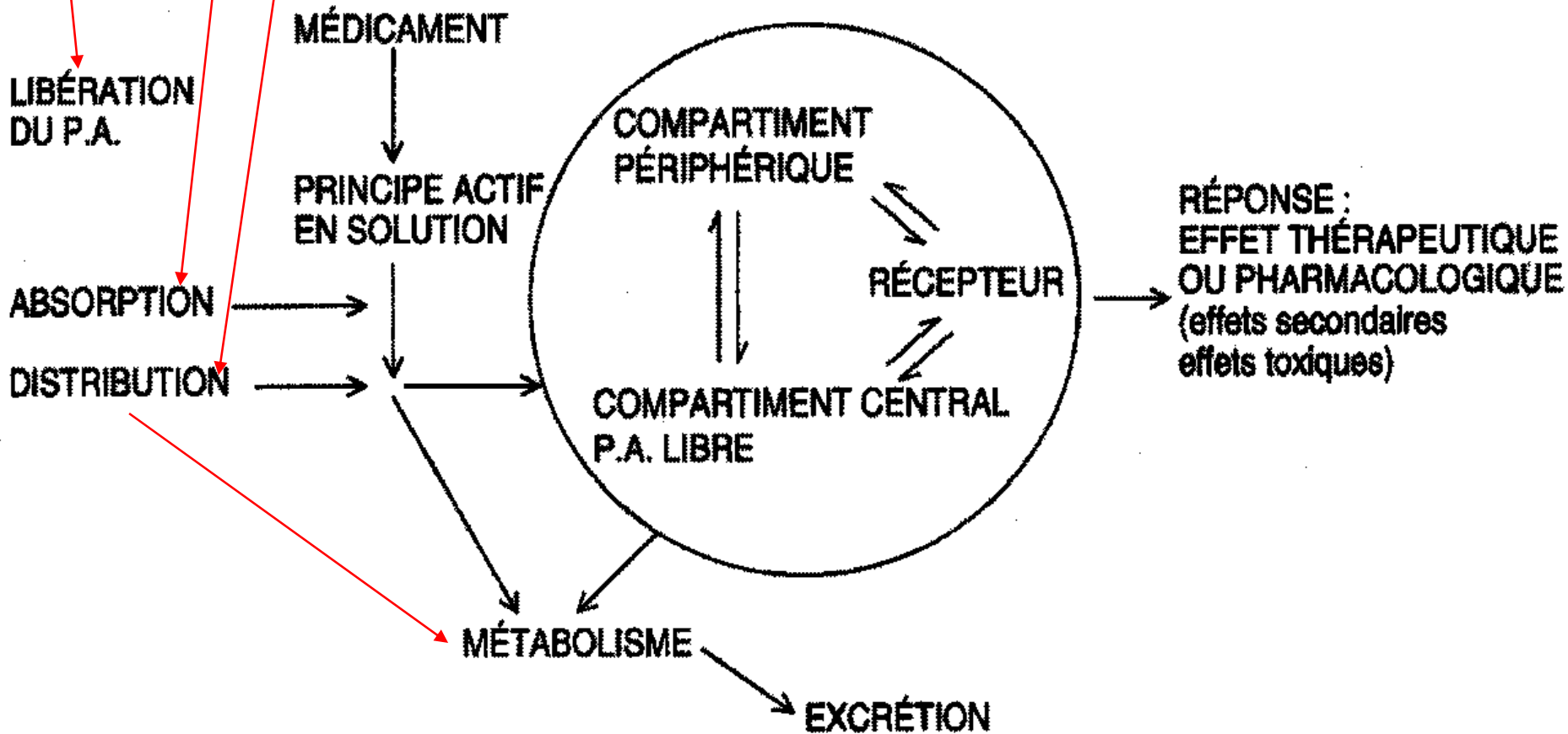
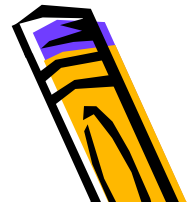
Definition des Génériques : OMS



- Le mot Générique a plusieurs significations en fonctions des juridictions. L'utilisation de ce terme est quelquefois **écarté** au profit de **« multisource pharmaceutical product »**.
- Ce sont des produits qui peuvent être mis sur le marché sous un nom déposé ou non. Ils peuvent être commercialisés sous des formes pharmaceutiques ou des dosages différents de l'Innovateur.
- Le terme générique implique que ce produit pharmaceutique est **substituable** à l'innovateur, qu'il est fabriqué **sans** licence de l'innovateur et mis sur le marché après expiration du brevet et des autres droits d'exclusivité.
- Ce générique est **essentiellement similaire** à l'innovateur en terme **d'équivalence pharmaceutique et de Bioéquivalence**.



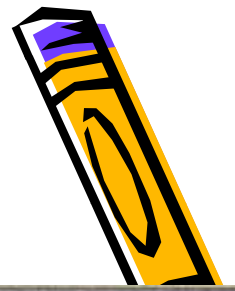
La Biodisponibilité



Systeme L.A.D.M.E.R.



On compare en principe une solution injectable avec une autre voie



BIODISPONIBILITÉ

TOTALE

400 mg



=



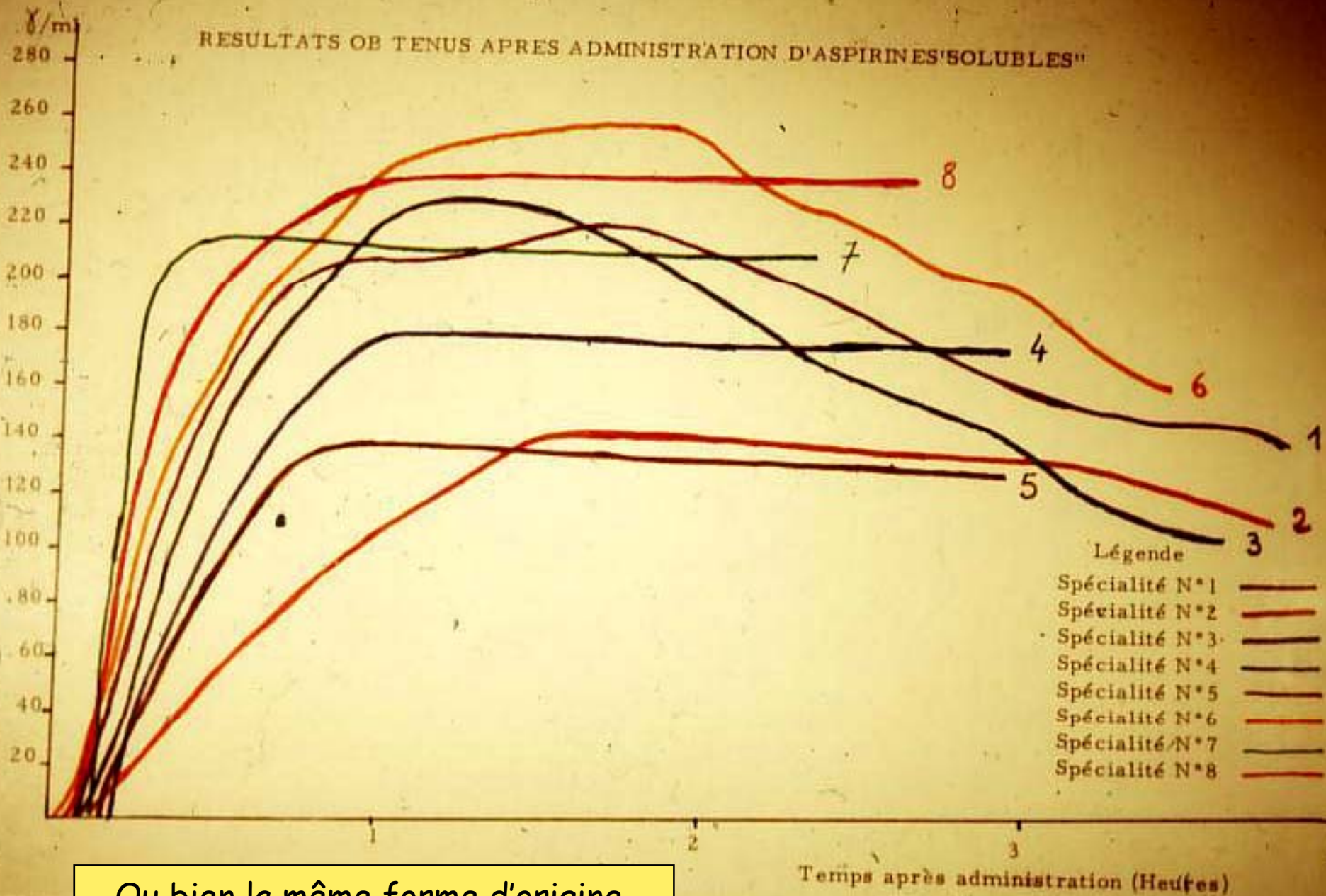
400 mg



Bd ABSOLUE



RESULTATS OB TENUS APRES ADMINISTRATION D'ASPIRINES 'SOLUBLES"



Ou bien la même forme d'origine différente par la même voie

Temps après administration (Heures)

Les résultats seraient à
interpréter selon le
« Postulat de l'équivalence »



- La quantité de principe actif qui est dans un médicament (unité de prise) est celle que l'organisme reçoit.
Tous les médicaments qui contiennent le même principe actif à la même dose sont équivalents



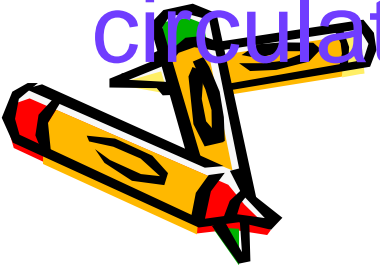
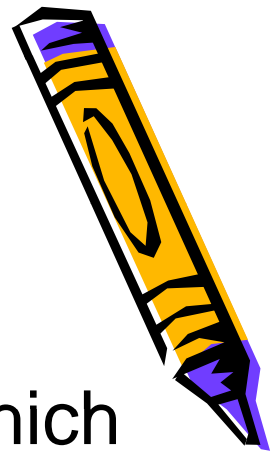
Mais c'est inexact



D'où la notion de

BIODISPONIBILITE

- Bioavailability means the rate and extent to which the active substance or active moiety is absorbed from the pharmaceutical form and becomes available at the site of action ... (in the general circulation) (EMEA CPMP/EWP/QWP)
- C'est la **quantité et la vitesse** à laquelle le principe actif est absorbé à partir de la forme pharmaceutique et devient **disponible pour le site d'action**... (dans la circulation générale)



Plus simplement

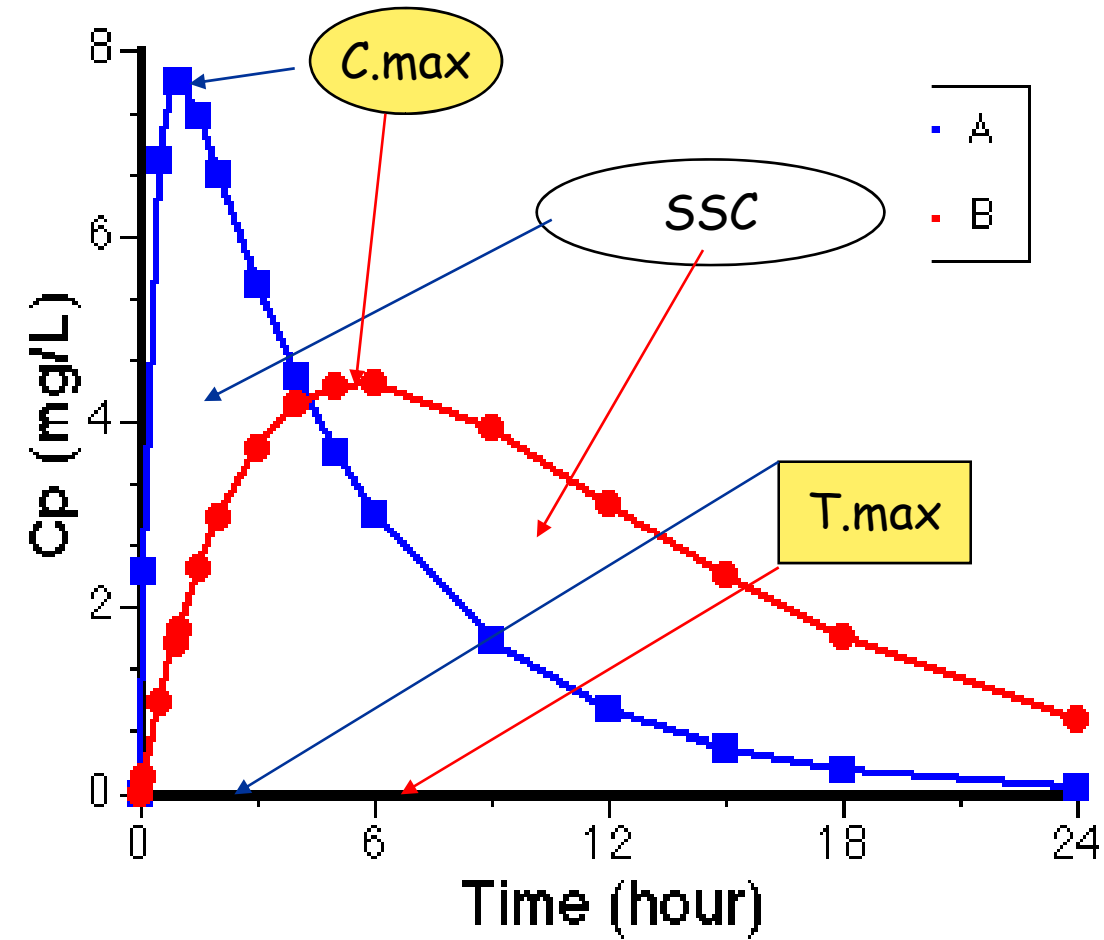


La biodisponibilité, paramètre pharmaceutique, caractéristique d'une forme pharmaceutique, correspond:

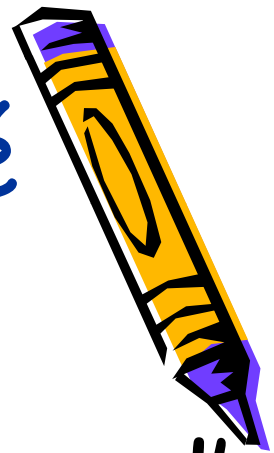
- 1) À la **quantité de principe actif libéré** à partir de la forme pharmaceutique qui est **réellement absorbé et qui se trouve dans la circulation générale (S.S.S.C.)**,
- 2) Et à **la vitesse** à laquelle se déroulent ces phénomènes (**C_{max}- T_{max}**)



Paramètres de la BD



Interet de la Biodisponibilité



- Comparaison de formes pharmaceutiques, ou des Voies d'Administration.
- Études de Bioéquivalence des génériques: égalité des paramètres de la BD: C_{max} , T_{max} et SSC



Bioequivalence



- 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.



Le générique doit donc présenter

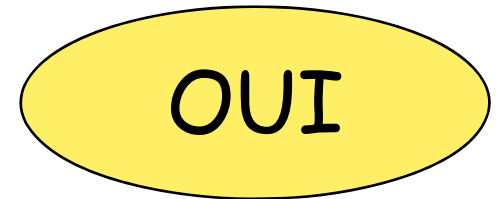


- Une étude de BIOEQUIVALENCE au produit de référence ,
- Etude réalisée sur des volontaires sains,
- dans un centre agréé et
- interprétée et évaluée par un expert reconnu.
- Basée sur des taux plasmatiques de principe actif ou sur une activité pharmacologique spécifique.



Question?
Europe et /ou France.

- Nécessaire
et/ou
Obligatoire?



Bioequivalence : comment?

Méthodes BE¹

USA

- Étude Pharmacocinétique
- Étude Pharmacodynamique
- Étude clinique comparative
- Étude In vitro

1. GUIDANCE FOR INDUSTRY

Bioavailability and Bioequivalence Studies for
Orally Administered Drug Products —
General Considerations



Méthodes BE¹

EU

A la place des **études classiques de BA**, d'autres études peuvent être réalisées: **études cliniques humaines** ou **pharmacodynamiques** des études sur des **modèles animaux** ou des **études in vitro** s'ils sont justifiés ou appropriés.

1. Note for guidance on the investigation of BA and BE (CPMP/EWP/QWP/1401/98, EU)

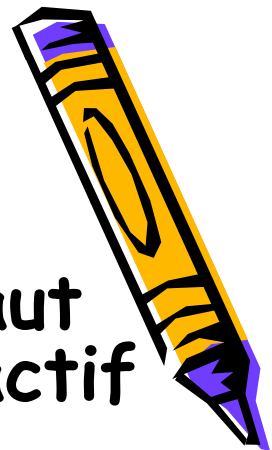


Modalites exigées

- Protocole: Le responsable de l'étude
- Protocole: Localisation de l'étude et responsables
- Protocole: Le produit à étudier: **Bio-batch ,Lot pilote** doivent être fabriqués selon les GMP.
- Le produit de référence: C'est l'innovateur
- Pour l'Europe, l'innovateur peut-être enregistré dans un des pays de l'union, sauf si il y a une différence significative dans les excipients qui peut provoquer une modification de la biodisponibilité (problème des filiales)



Le produit de référence



- Pour les produits à combinaison fixe, il faut réaliser les études avec chaque principe actif séparé, (dans le cas d'une nouvelle combinaison) ou avec une autre combinaison existante.
- L'étude doit être réalisée de telle sorte que l'on puisse détecter des interactions pharmacocinétiques (réduction ou augmentation de la biodisponibilité) entre les principes actifs
- Il peut être intéressant aussi d'étudier différents lots fabriqués par différentes méthodes sur différents sites de production



Design



- Schéma de référence : Cross-over
- Postulat de base : le sujet est sa propre référence, il y a une période de sevrage (wash-out) entre deux administrations.
- Il existe de nombreux types possibles : carré latin, block incomplet, balance design (BIBD), séquentiel, etc.
- En fonction du nombre de produits ,de sa $T^{\frac{1}{2}}$, etc....



Exemple : Carré latin

- Dans le plan initial, chaque sujet reçoit tous les traitements et chaque traitement est présent une et une seule fois par ligne et par colonne.

- Ex : deux traitements

A	B) répété
B	A	

- Trois traitements

A	B	C	} répété n fois (?)
B	C	A	
C	A	B	



Dose unique



- Le nombre de sujets est fonction :
 - Du principe actif
 - De la forme
 - Du but
 - Du plan d'expérience
- Il faut extraire la variance résiduelle d'expériences antérieures ou de la littérature.



Mise en place de l'étude: Prélèvements



- En pratique : il faut au minimum 3 points par phase, et 3 points par zone d'inflexion.
- Au moins 5 demi-vies (98.8% éliminée): « Wash out » .

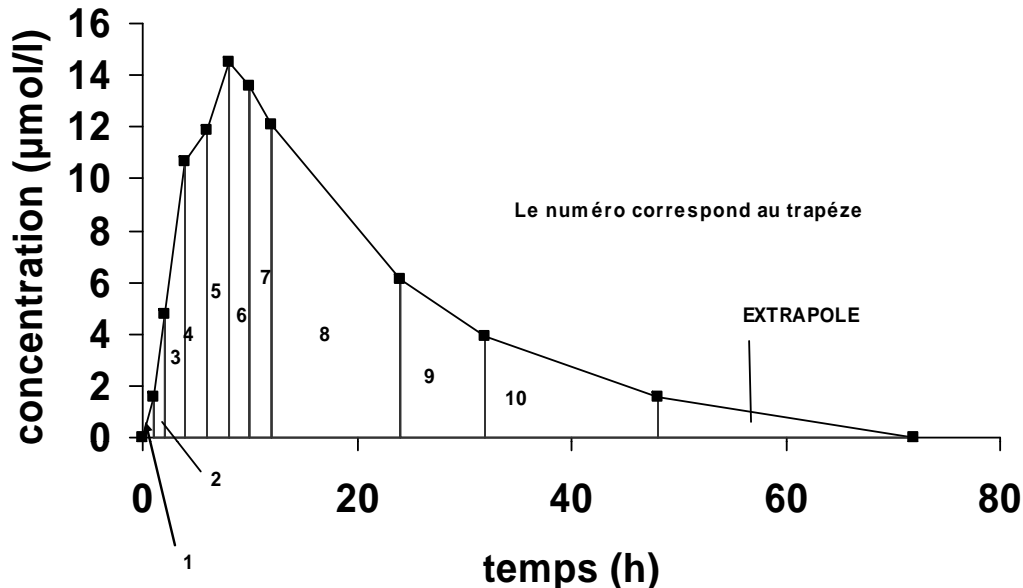


Voie Orale



- Il faut couvrir au minimum 80 % de la SSC. Il faut donc faire très attention aux parties extrapolées.
- Il faut avoir au moins 3 demi-vies terminales

Méthode des trapèzes

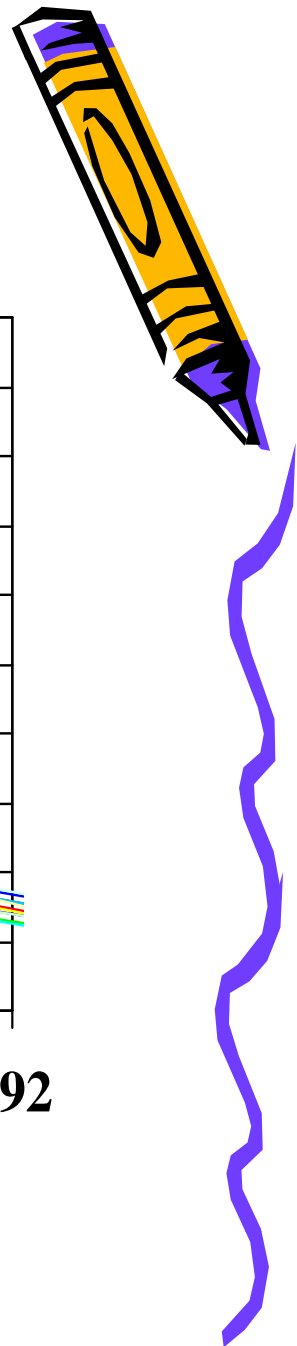
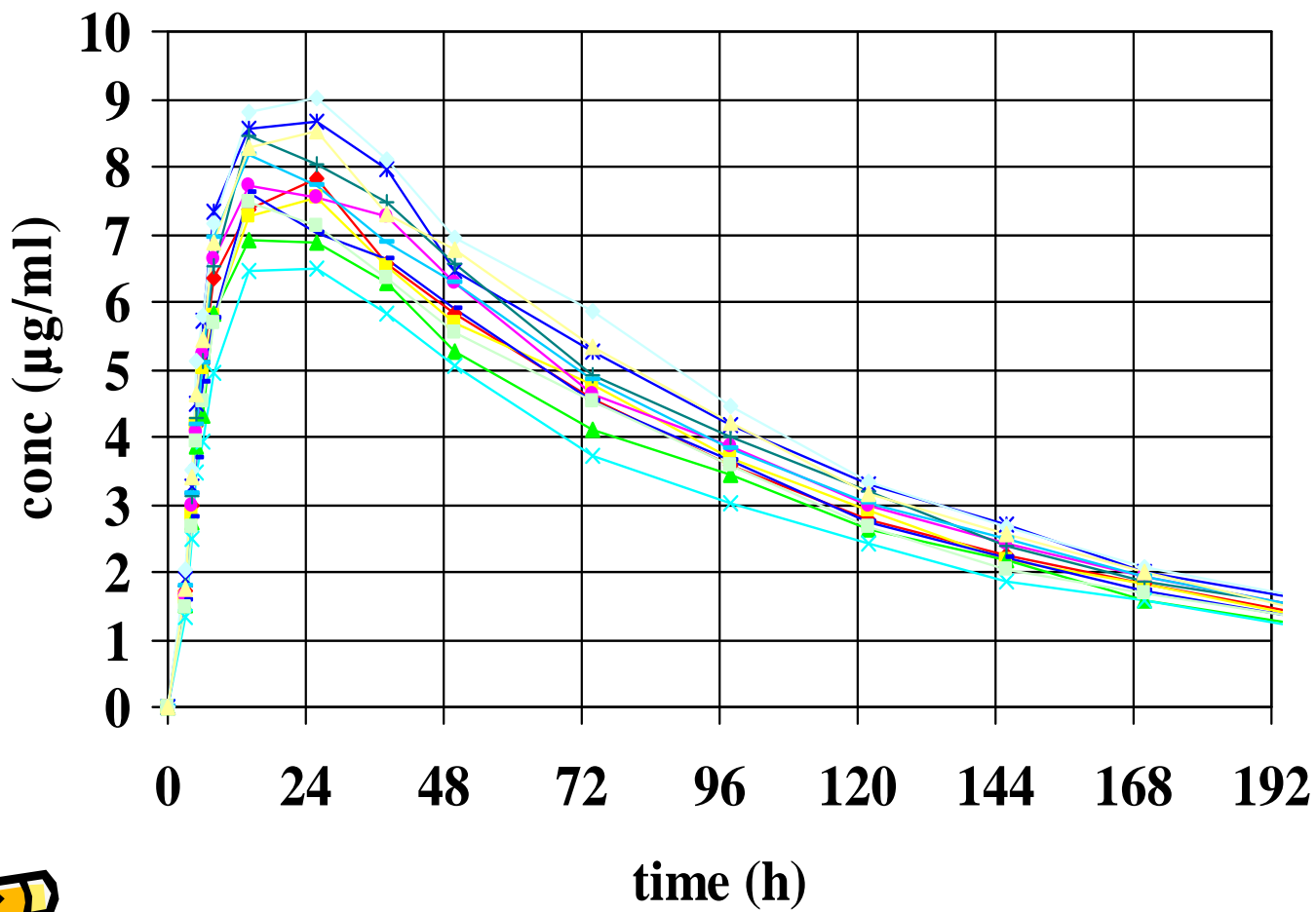


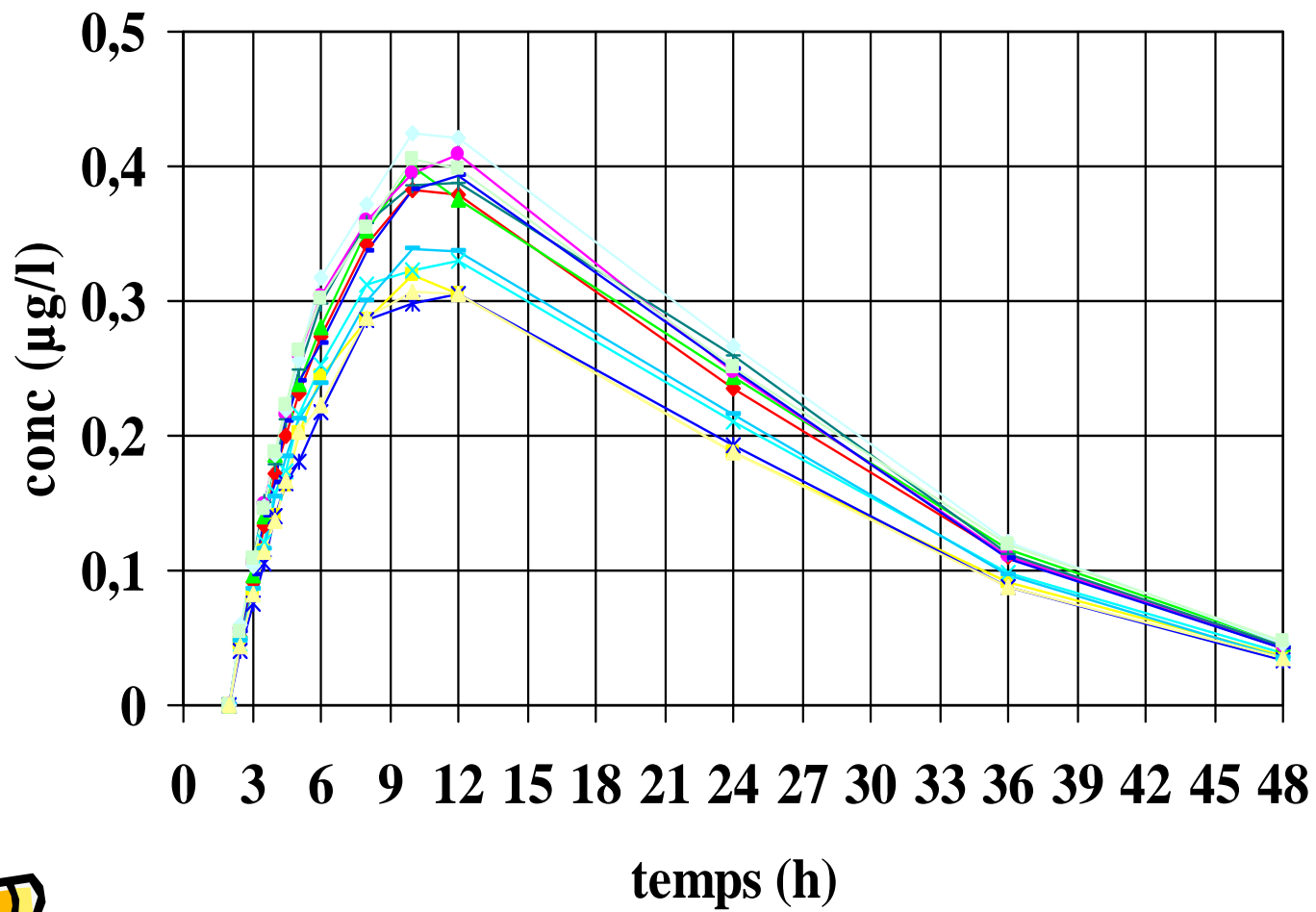
Prélèvements en pratique



- Sur 24-48-72h fréquent jusqu'à 192h possible, rarement plus
- Problème des formes
 - gastro-résistante : fonction de la vidange gastrique
 - LP : pic ?







Sujets



- Sains sauf si substance à caractère toxique, dans ce cas patients avec signature d'un consentement éclairé.
- Le type de sujet est fonction
 - Du but
 - Du principe actif
 - Du stade de développement
 - Des facteurs : génétique, âge, maladie, insuffisance rénale, hépatique, etc...
- Des deux sexes.
- Entre 18 et 55 ans.
- Polymorphisme génétique à prendre en considération si la clairance est influencée. (antituberculeux)



- Exigences
Européennes et
Françaises

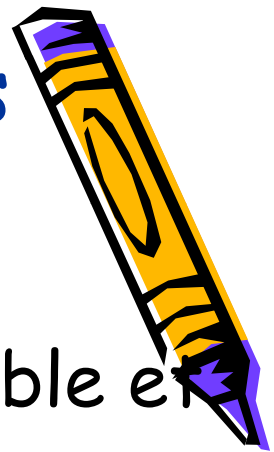


Conditions

- A jeun ou repas standard à une heure spécifiée avant l'administration.
- Repas et heure de prise standardisés de même que l'apport hydrique.
- Pas de co-médication, alcool, tabac, bases xanthiques, pamplemousse, etc.. (ou les identifier et les préciser dans le protocole), ...
- Si médicament à forte clairance, la position et l'activité doivent être standardisées.
- Attention au RCP, quelque fois les autorités sont plus gourmandes



Dosage du principe actif et/ou de ses métabolites



- Méthode doit être spécifique précise, sensible et exacte.
- Mesure de la substance active (p.a. et/ou métabolite si celui-ci est actif) .
- Si cela est impossible mesurer le métabolite majeur.
- Des recommandations sur les énantiomères et diastéréoisomères existent.



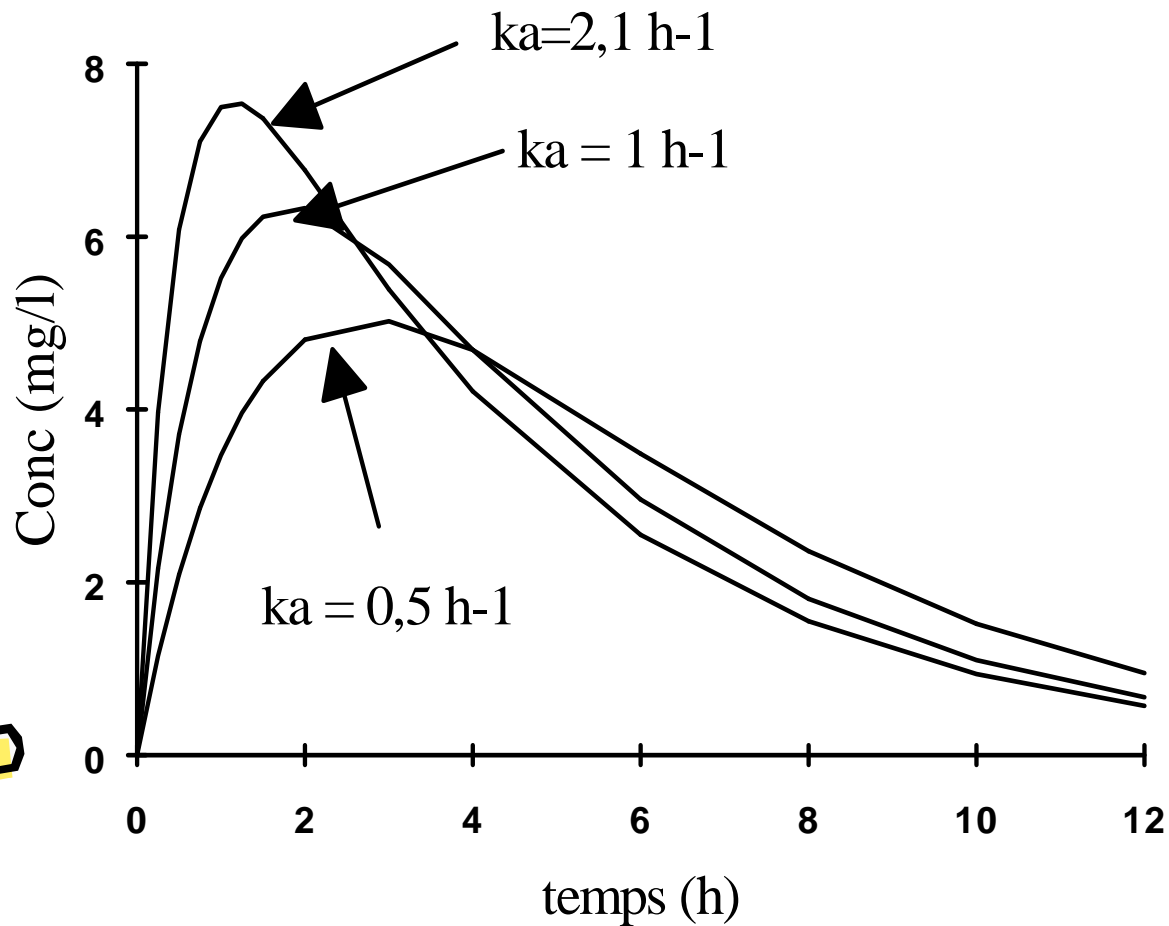
Résultats: paramètres déterminés



- En priorité:
 - Forme courbe plasmatique
 - Vitesse (C_{max} , T_{max})
 - Exposition AUC (t , infini)
- Ou excrétion urinaire cumulée (A_e , A_{einf}), vitesse d'excrétion (dA_e/dt) à justifier.
- Paramètres évalués directement ou calculés!!!



Cmax Tmax



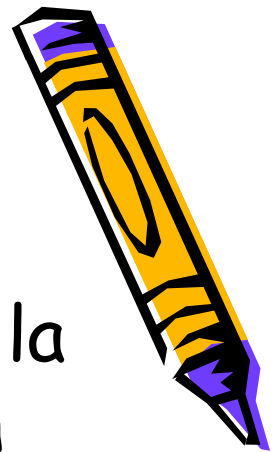
Résultats: Statistiques



- La méthode statistique pour tester l'équivalence est basée sur l'intervalle de confiance fixée à 90 % pour le rapport des moyennes des valeurs des paramètres considérés (Test/référence)



Résultats: Statistiques



- Les paramètres pharmacocinétiques comme la surface de la courbe(SSC), la concentration maximale (C_{max})doivent être analysée par analyse de variance.
- Le temps pour obtenir la concentration maximale (T_{max})peut être étudié par un test non paramétrique.
Des valeurs maximales et minimales doivent être indiquées comme les valeurs médianes



Résultats: Statistiques

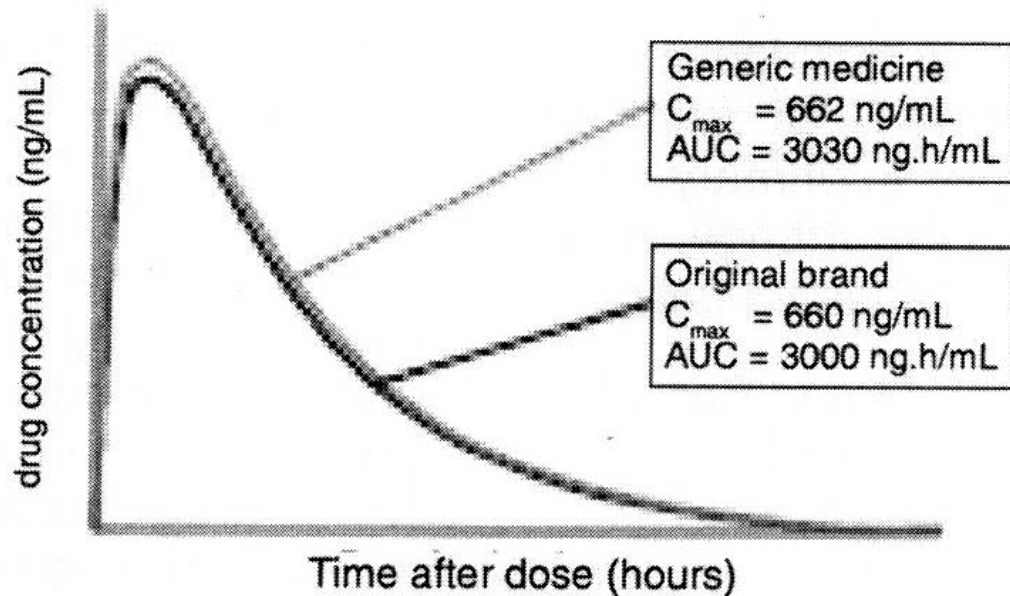


- Le rapport des surfaces sous la courbe doit se trouver dans un intervalle de confiance de 0,80 à 1,25 ou moins en fonction de la marge thérapeutique du principe actif.



Figure 1. Bioequivalence analysis – a hypothetical bioequivalence study

Mean concentration-time curves for two brands of a drug after single oral doses.



Theorie!

The original brand : generic medicine ratio for AUC is 0.99 (90% CI 0.91 to 1.04) and for C_{max} is 0.99% CI 0.92 to 1.07)

C_{max} peak plasma concentration
AUC area under the concentration-time curve
CI confidence interval

Reprinted from NPS News, 2006;44-3.

Dans quel cas faire une étude de Bioéquivalence



Sur un plan général pour toutes les formes galéniques et voies d'administration.

MAIS

Non obligatoire pour les solutions orales (solutions sirops etc. sauf s'il y a des excipients qui peuvent modifier l'absorption.

Non obligatoire pour les formes parentérales (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire) en solution aqueuse contenant le même principe et à la même concentration molaire et si ils contiennent les mêmes excipients que l'innovateur (vérifier l'effet de certains tampons sur l'absorption et l'élimination)

Non obligatoire pour des formes en poudre destinées à être administrées en solution après reconstitution et si les excipients





Dans quel cas faire une étude de Bioéquivalence

- Non obligatoire pour les produits sous forme gazeuse.
- Non obligatoire pour les formes destinées à la voie oculaire et O.R.L. en solution aqueuse avec le même principe actif et les mêmes excipients. Un risque cependant d'influence de certains tampons et d'agents épaississants.
- Non obligatoire pour les produits à usage topique en solution aqueuse et contenant le même principe actif et les mêmes excipients en concentration comparable.
- Non obligatoire pour les produits en solution destinés à l'inhalation par nébulisations ou sous forme de spray nasal, à condition d'être administrés avec le même système, et qu'elles contiennent le même principe et les mêmes excipients en concentration comparable. Cependant certains excipients peuvent être différents s'ils n'affectent pas la sécurité et l'efficacité du produit

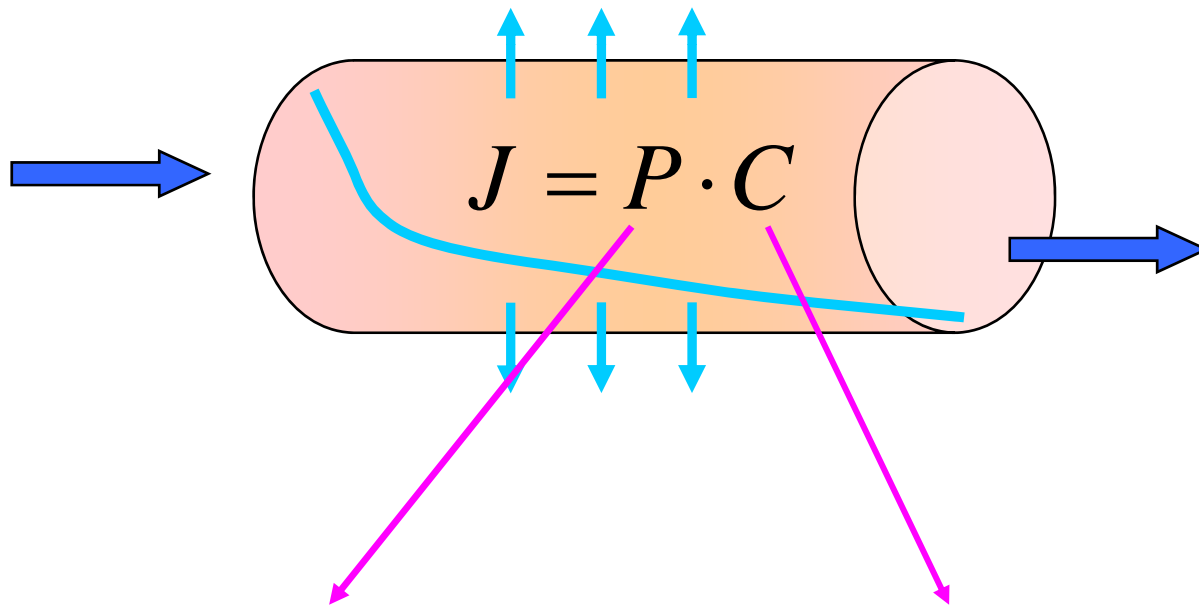


Dérégulation aux études biodisponibilité



**Waiver of In Vivo Bioavailability and
Bioequivalence Studies for
Immediate-Release Solid Oral Dosage
Forms Based on a Biopharmaceutics
Classification System**





Perméabilité

Solubilité et Vitesse de
Dissolution In vivo
Dégradation lumine

- Même profil de dissolution
- Les composants de la Formulation n'altèrent pas la perméabilité
- ou le transit intestinal

Amidon GL. Lennernas H. Shah VP. Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 12(3):413-20, 1995

Dérégulation aux études biodisponibilité



- A/ Formes conventionnelles

1/ Si la dissolution n'est pas le facteur clé de l'absorption

2/ Si la vitesse de dissolution du principe actif est inférieure à

30 minutes (ou 15 min ou 20 min) dans 3 milieux différents avec

2 types de dispositif

3/ Si le principe actif appartient à la classe I de la classification biopharmaceutique de Gordon Amidon



BCS classification



Permeability

<p>Classe I: HS/HP</p> <p>Verapamil, Propranolol Metoprolol</p>	<p>Classe II: LS/HP</p> <p>Carbamazepine, Ketoprofen, Naproxen</p>
<p>Classe III: HS/LP</p> <p>Ranitidine, Cimetidine, Atenolol</p>	<p>Classe IV: LS/LP</p> <p>Furosemide, Hydrochlorothiazide</p>



Volume of aqueous buffer to dissolve the highest dose



Modifications proposées par l'OMS



D:S 250 ml



CLASS I <i>Highly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Eligible</i>	CLASS II <i>Highly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Eligible only if the D:S</i> <i>is 250 ml or lower at</i> <i>pH 6.8</i>
CLASS III <i>Poorly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Eligible if very rapidly</i> <i>dissolving</i>	CLASS IV <i>Poorly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Not eligible</i>

85% abs →



Les critères d'exemption pour les études *IN VIVO*



• UE-EMEA

• Dissolution Rapide:

- Démontrer la similarité des profils de dissolution entre le produit "test" et la référence dans chacun des 3 tampons de pH compris entre 1 et 8 à 37° (de préférence pH 1.0, 4.6, 6.8).
- Dans le cas où plus de 85 % du principe actif est dissous en 15 minutes, la similarité des profils de dissolution peut être acceptée comme démonstration de l'équivalence.

USA-FDA

• Dissolution Rapide

- Quand pas moins de 85 % de la quantité de principe actif indiqué sur l'étiquette se dissout en 30 minutes en utilisant l'appareil 1 de l'USP (à 100 t/ minutes) ou l'appareil 2 (à 50 t/ minute) dans un volume de 900 ml ou moins dans chacun des milieux suivants : HCl, 01 (ou fluide gastrique sans enzymes) de pH 4,5, de pH 6,8 ou fluide intestinal simulé ouvrir (sans enzymes).



Les Excipients doivent être bien connus (pas en grande quantité)
Risques d'accidents thérapeutiques.

Classification de l'O.M.S pour les médicaments essentiels.



molecular
pharmaceutics

Données facilement accessibles (solubilité)
Estimations facilement utilisables (perméabilité)
Classement provisoire

Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification

Nehal A. Kasim,^{†,‡} Marc Whitehouse,[†] Chandrasekharan Ramachandran,[†]
Marival Bermejo,[§] Hans Lennernäs,^{||} Ajaz S. Hussain,^{⊥,®} Hans E. Junginger,^{##}
Salomon A. Stavchansky,[∇] Kamal K. Midha,⁺ Vinod P. Shah,^{⊥,®} and
Gordon L. Amidon^{*,†}

College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-1065, College of Pharmacy, University of Alexandria, Alexandria, Egypt, Department of Pharmacy and Technology, University of Valencia, Valencia, Spain, Department of Pharmacy, BMC, Uppsala University, SE-751 23 Uppsala, Sweden, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science, Food and Drug Administration,

Principes actifs décrits par l'OMS et l'USP

- OMS
- 325 médicaments
- 260 principes actifs
123 formes orales à libération immédiate

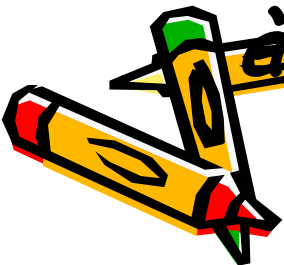
- US
- 200 médicaments
- 141 formes orales
- 43 sur la liste de l'OMS



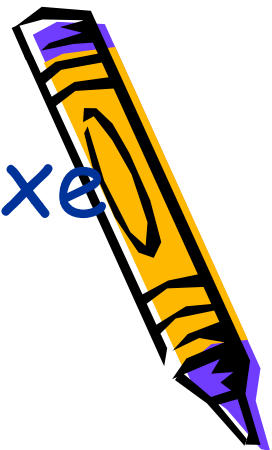
Médicaments essentiels de l'OMS



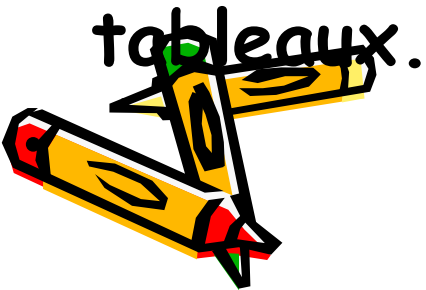
- 67% des principes actifs ont une grande solubilité
- 68% des US Top 200 principes actifs ont une grande solubilité
- *La bio équivalence par dissolution in vitro est applicable à la majorité des médicaments essentiels décrits à l'OMS.*



Pour les produits à combinaison fixe



- Ces combinaisons peuvent être étudiées séparément en fonction de chacun des principes actifs séparément ou par rapport à une autre combinaison existante.
- La consultation de la classification Biopharmaceutique permet de classer chacun des actifs de la combinaison et de l'étudier selon les recommandations indiquées sur les tableaux.



Examples

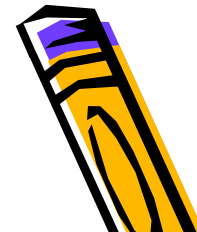


Table 1
Substances on the *WHO Model List of Essential Medicines (EML)*

Medicine ^a	Highest oral strength according to WHO Essential Medicines List ^a	Solubility ^b	Permeability ^c	BCS class ^d	Dissolution test (for biowaiver) ^e	Potential risks ^f	Indication(s) according to WHO Essential Medicines List ^a	Comments and special dosage form indications ^a
abacavir	200 mg	high	low	3	9.2.1.2		antiretroviral	
acetazolamide	250 mg	low	low (?)	4/2	Not eligible for biowaiver		antiglaucoma medicine	unknown whether poor BA is due to poor solubility or poor solubility and poor permeability
acetylsalicylic acid	500 mg	high	high	1	9.2.1.1		NSAID, anti-migraine medicine	
acetylsalicylic acid	100 mg	high	high	1	9.2.1.1		antithrombotic medicine	
aciclovir	200 mg	high	low	3	9.2.1.2		antiherpes medicines	
albendazole	400 mg	low	low (?)	4/2	Not eligible for biowaiver		anthelmintic	chewable tablet; unknown whether poor BA is due to poor solubility or poor solubility and poor permeability
allopurinol	100 mg	high	high	1	9.2.1.1		gout	
aluminium hydroxide	500 mg			NR	NA		antacid	used for local effect



Exemples



Medicine ^a	Highest oral strength according to WHO Essential Medicines List ^a	Solubility ^b	Permeability ^c	BCS class ^d	Dissolution test (for biowaiver) ^e	Potential risks ^f	Indication(s) according to WHO Essential Medicines List ^a	Comments and special dosage form indications ^a
azithromycin	500 mg	low	low (?)	4/2	Not eligible for biowaiver		antibacterial	unknown whether poor BA is due to poor solubility <i>or</i> poor solubility <u>and</u> poor permeability
benznidazole	100 mg	high	low	3	9.2.1.2		American trypanosomiasis	
biperiden hydrochloride	2 mg	high	insufficient literature	3/1	9.2.1.2		antiparkinson medicine	
carbamazepine	200 mg	low (neutral)	high	2	Not eligible for biowaiver		antiepileptic, psychotherapeutic medicine	scored tablet
cefixime	400 mg	low	low (?)	4/2	Not eligible for biowaiver		antibacterial	unknown whether poor BA is due to poor solubility <i>or</i> poor solubility <u>and</u> poor permeability
chloramphenicol	250 mg	high	low	3	9.2.1.2	narrow therapeutic index	antibacterial	
chloroquine phosphate or sulfate	150 mg	high	high	1	9.2.1.1		DMARD, antimalarial	

BA, bioavailability; DMARD, disease modifying antirheumatic drug.



Produits déjà commercialisés



- Pas de in vivo nécessaire si :
 - Augmentation de dose de la forme si la cinétique est linéaire etc. ...(in vitro)
 - Bonne corrélation in vivo-in vitro type A.



Dérogation aux études biodisponibilité



B/ Formes à libération modifiée

1/ Formes gastro-résistantes : aucune dérogation?

2/ Formes à libération prolongée : si présence de corrélations in vitro/in vivo (ou de relations in vitro/in vivo) de niveau I ou II



Comparaison des courbes



- La similarité doit être comparée par des méthodes modèle-independent or modèle-dependent ,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 : f_2 .

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

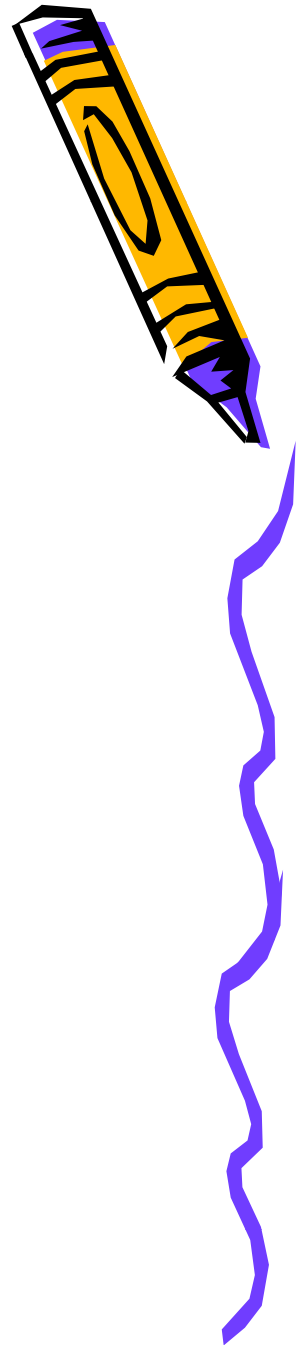
- **Fonction de Similarité f2**

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



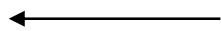
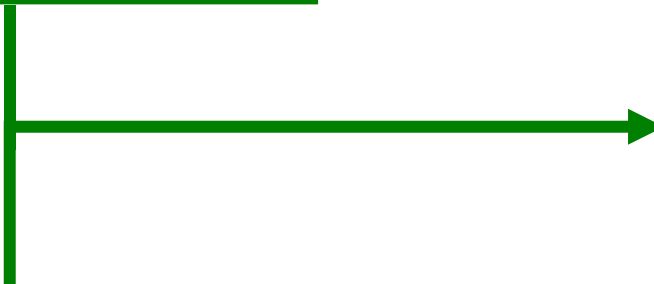
Résultats

Each f1 < 10 %

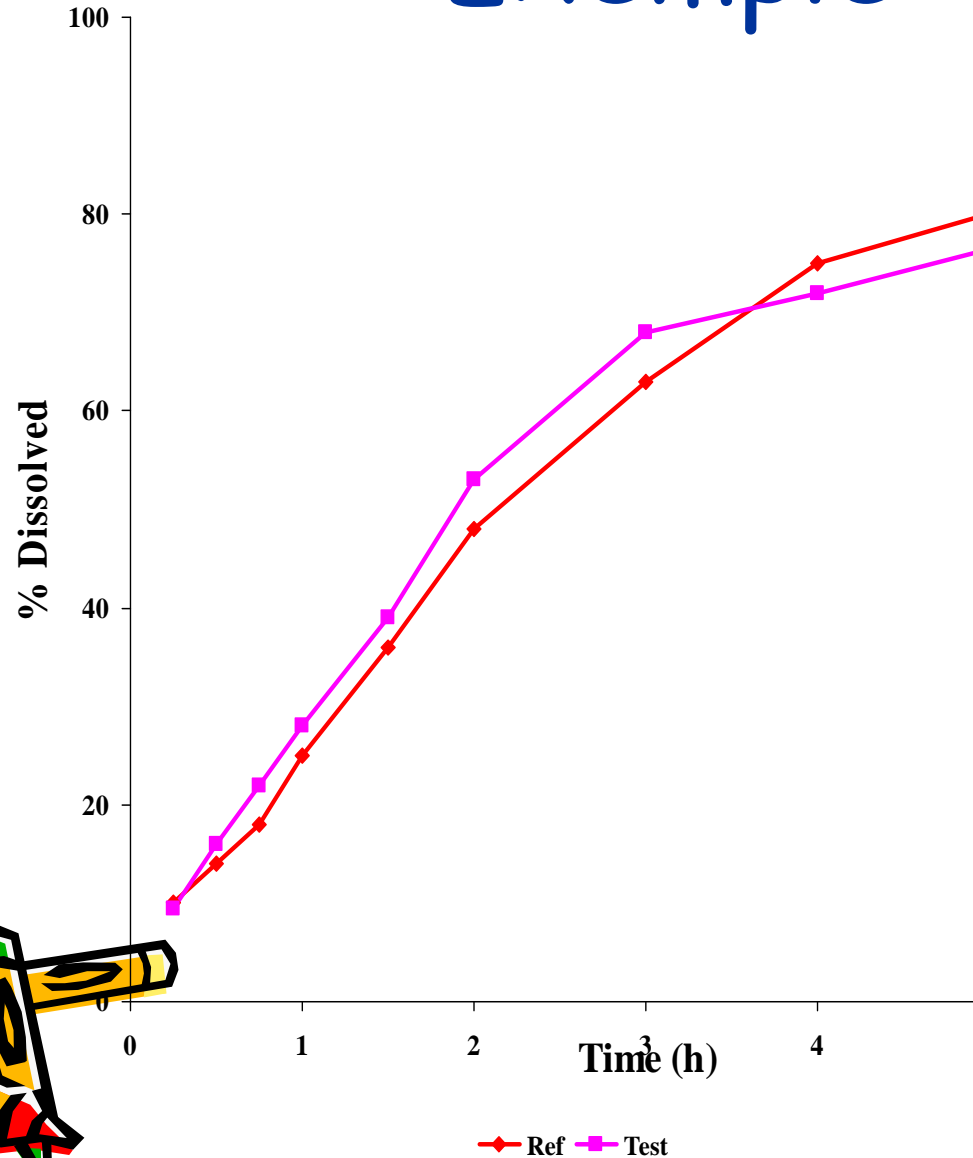
SIMILARITE

Final f2 > 50 %

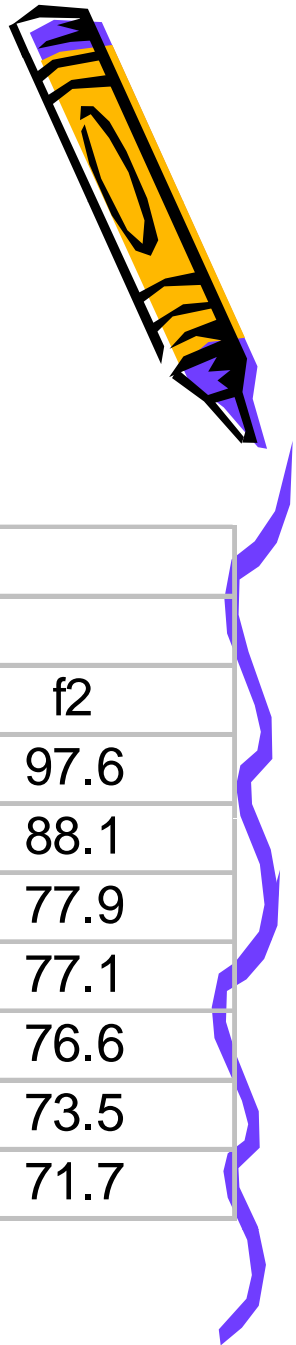
EMEA



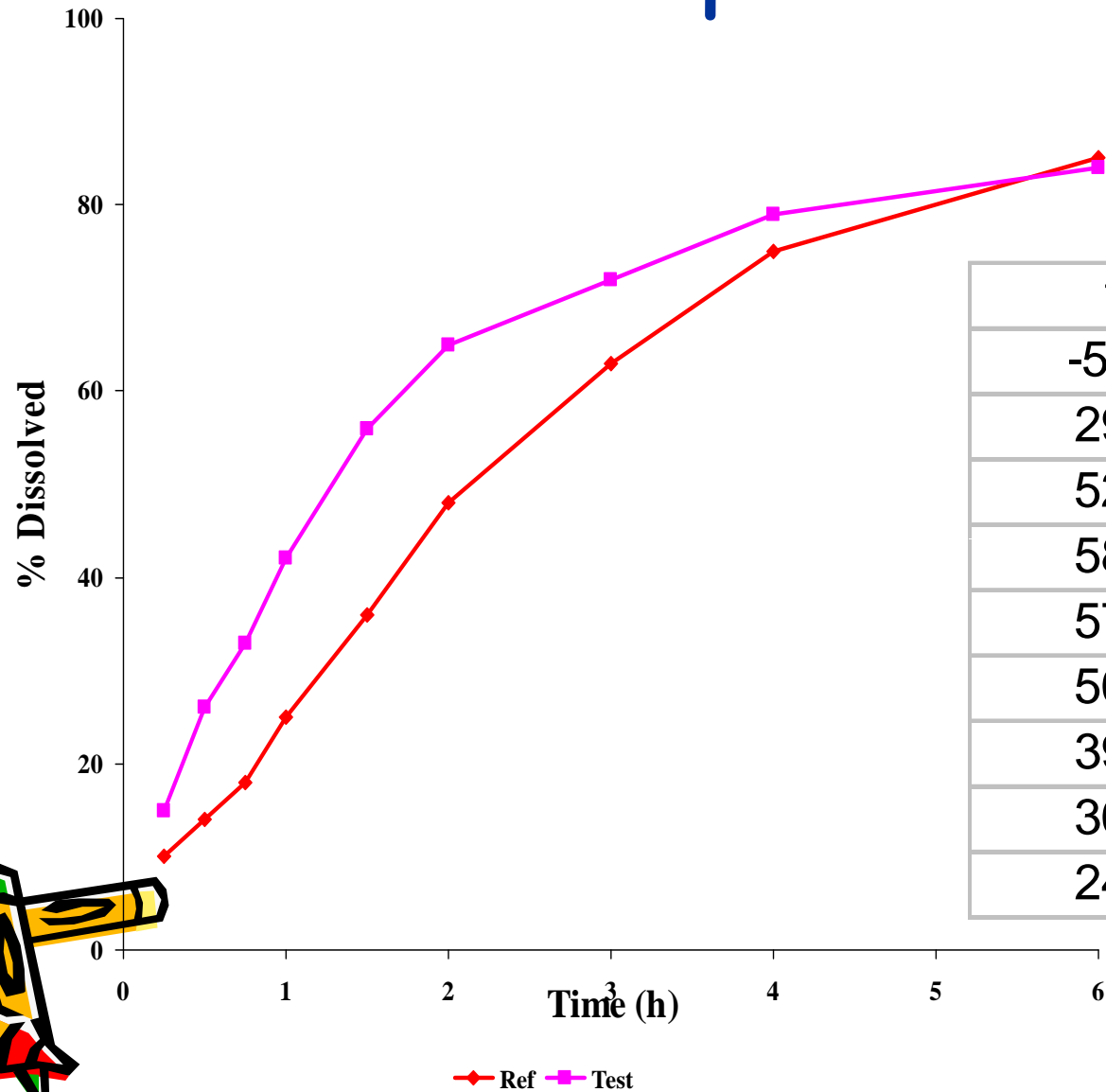
Exemple



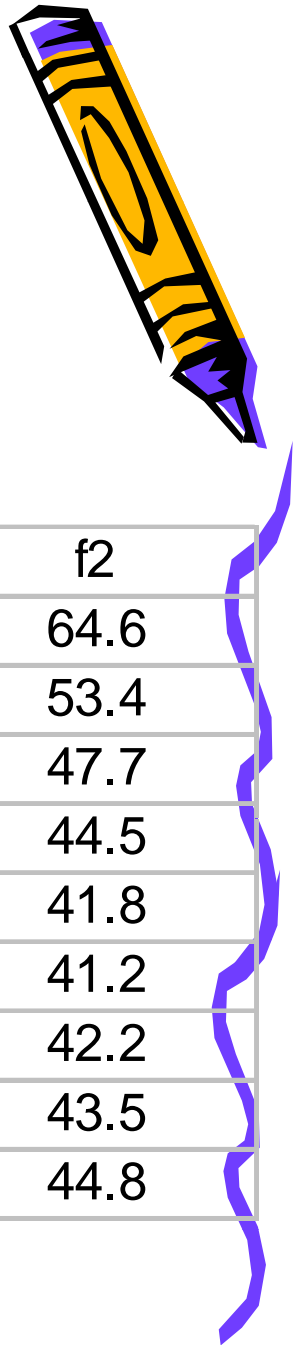
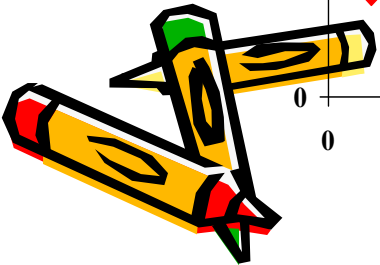
	f1	f2
	5.0	97.6
	10.4	88.1
	15.5	77.9
	14.2	77.1
	12.1	76.6
	11.6	73.5
	10.5	71.7



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

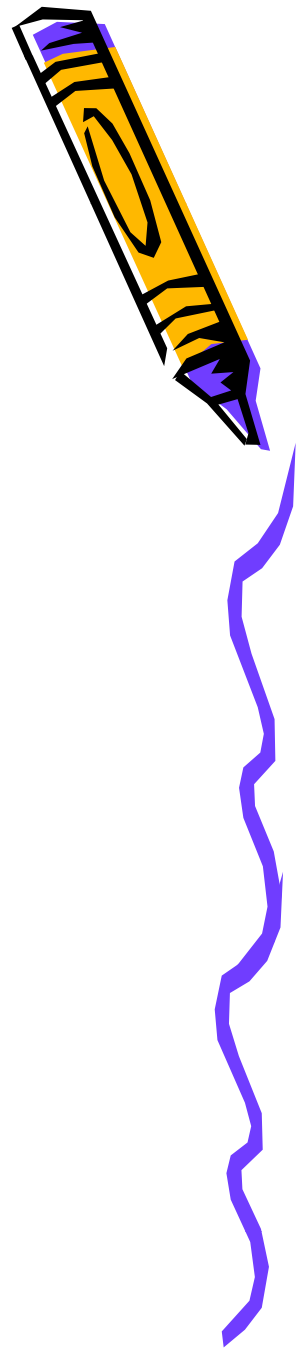


Conclusion



- 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
- Des centres spécialisés existent





F1	
Value	4,37 1 5 3 1



Ethamutol (Tetra nu contre tetra Rimstar)

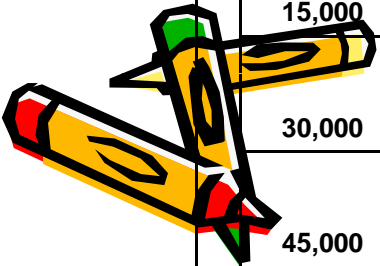
Lot Essai N° 3 avec rifampicine à densité 0,5

F1 Test

REF TEST

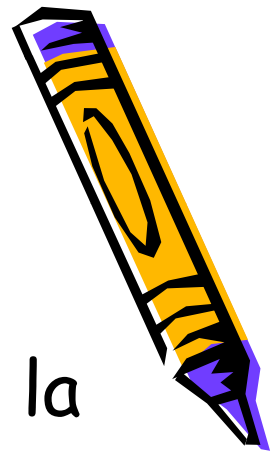
Temps (min)	Mean	Cv %	Mean	Cv %	% V
1,000	0,000		0,000		0,000
15,000	93,464	3,237	90,621	1,577	2,843
30,000	92,103	3,642	92,629	3,576	0,526
45,000	90,947	3,922	93,957	2,279	3,010

Temps (min)	Mean Ref	Cv %	Mean Test	Cv %
1	0	0	0	0
15	93,464	3,2	90,621	1,5
30	92,103	3,6	92,629	3,5
45	90,947	3,9	93,957	2,2



Protocole:Le responsable de l'étude

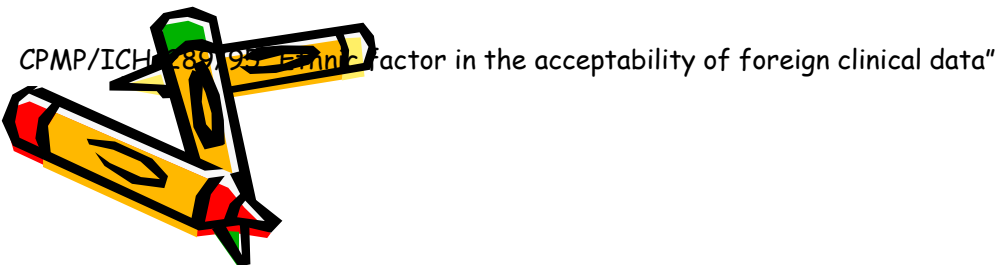
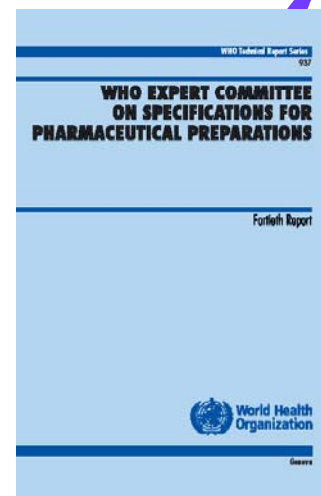
- "Sponsor »: Individu, société institution, ou organisation qui prend la responsabilité, de la mise en place, du protocole, et du financement.
- Une inspection peut être diligentée par les autorités quel que soit le lieu : document, AQ, etc..
- Tous les "medical products" entrent dans le cadre de cette directive y compris la thérapie génique et cellulaire, les bioproduits, etc...



Protocole: Localisation de l'étude et responsables



- Dans un local agréé permettant la mise en place des B.P.C. et situé normalement dans le pays concerné (normes WHO)
- Le principal investigateur a la responsabilité de conduire l'étude clinique, de prendre contact avec les autorités et de signer le protocole et le rapport final.
- Cet investigateur doit être qualifié, par une expérience dans le domaine et au moins un des investigateurs doit être légalement autorisé à pratiquer la médecine. Ce dernier est responsable de la santé et du bien-être des volontaires et de la documentation clinique s'y rapportant.



Etudes extérieures?



- Peut-on utiliser les études réalisées en dehors la CE ?
 - Pays proches des habitudes européennes (?)
 - Autres pays (?)
 - Ex: Afrique du Sud ... habitudes alimentaires?
- « ethnic factors are defined as those factors relating to the genetic and physiologic (intrinsic) and the cultural and environmental (extrinsic) characteristics of a population »



Protocole:Le produit à étudier



- **Bio-batch**

Lot de forme galénique formulé pour les essais de biodisponibilité (10 % du lot industriel ou 100.000 unités).

- **Lot pilote**

Lot réalisé avant la transposition d'échelle vers les lots commerciaux qui est utilisé pour les études de biodisponibilité pivot et sur lequel les spécifications du produit fini sont établies

- doivent être fabriqués selon les GMP



Le produit de référence

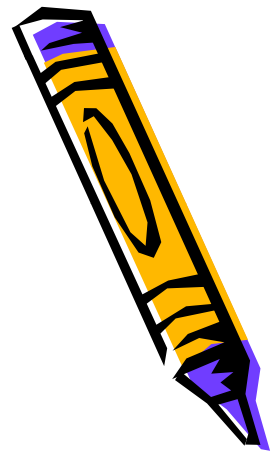


- C'est l'innovateur qui est choisi, basé sur la date de la première mise sur le marché ou de la première autorisation dans le pays.
- Pour l'Europe, l'innovateur peut-être enregistré dans un des pays de l'union, sauf si il y a une différence significative dans les excipients qui peut provoquer une modification de la biodisponibilité (problème des filiales)



Le produit de référence

- XL'importation comme la fabrication sont liées à l'obtention d'une licence
- Cette autorisation est liée à la présence d'une personne qualifiée (Pharmacien responsable en F) .
- Tous les produits fabriqués en dehors de la CE doivent l'être avec des règles au moins équivalentes aux BPF/GMP 91/356/EC (GMP)



Le produit de référence



- XSi l'innovateur n'est pas disponible, le produit qui est le leader du marché peut être utilisé à condition qu'il ait une autorisation et que ses paramètres d'efficacité, de sécurité et qualité ont été bien établis et documentés.
- En cas de doute, les autorités peuvent demander des échantillons au pays où l'innovateur est enregistré et il y a obligation de fournir tous les documents.
- A-t-on le droit de faire des études en utilisant d'autres génériques : cela est particulièrement risqué?



Remarque

- Une étude avec 100 sujets pour montrer la BE est-elle réaliste ?
- La tendance est à limiter le nombre de sujets ou à raccourcir l'intervalle



Mise en place de l'étude: Wash out



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



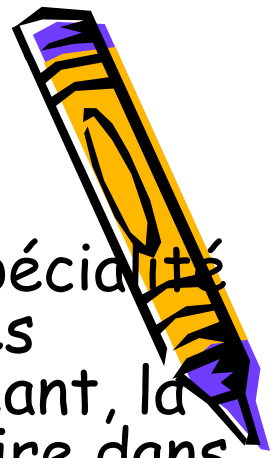
Résultats: paramètres déterminés



- Méthodes de calcul doivent être décrites:
- SSC (Trapèzes)
- C_{max} - T_{max} : observée
- Pas de modélisation exclusive, ce peut être un point complémentaire



Cas particuliers



- Sont exclus aussi les autres dosages d'une même spécialité si l'une d'entre elle a déjà été étudiée. Cependant les produits doivent être fabriqués par le même fabricant, la pharmacocinétique du principe actif doit être linéaire dans la zone thérapeutique,
- La composition qualitative des différents dosages est la même, le ratio entre les quantités de substances actives et les excipients est le même ou en cas de préparations contenant une faible quantité de principe actif (moins de 5 %), le ratio entre les quantités d'excipients est similaire .
- enfin les profils de dissolution doivent être similaires dans des conditions identiques pour tous les dosages et celui utilisé pour l'étude de bio équivalence.
- Dispense aussi pour des Modifications minimales de la formule ou de la fabrication (aromes) .

