

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
SECRETARIAT GENERAL



DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

# ***LIGNES DIRECTRICES SUR LA BIODISPONIBILITE/BIOEQUIVALENCE***

SEPTEMBRE 2015



**LIGNES DIRECTRICES SUR LA  
BIODISPONIBILITE/BIOEQUIVALENCE**



# 1. TABLE DES MATIÈRES

1. TABLE DES MATIÈRES.....	3
2. GLOSSAIRE.....	7
3. INTRODUCTION.....	10
4. CHAMP D'APPLICATION .....	11
5. DOCUMENTATION D'EQUIVALENCE POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ..	11
6. ETUDES IN VIVO D'EQUIVALENCE CHEZ L'HOMME.....	12
7. ETUDES DE BIODISPONIBILITE (BIOEQUIVALENCE) PHARMACOCINETIQUE COMPARATIVE CHEZ L'HOMME.....	13
7.1. La conception, la conduite et l'évaluation des études de bioéquivalence .....	13
7.2. Conception de l'étude.....	13
7.3. Conception Standard.....	13
7.4. Conception alternative.....	13
8. PARTICIPANTS.....	15
8.1. Nombre de participants .....	15
8.2. Abandons et retraits .....	15
8.3. Valeurs aberrantes .....	15
8.4. Sélection des participants .....	16
8.5. L'inclusion de Patients.....	16
8.6. Phénotypage génétique .....	16
8.7. Le suivi de la santé des participants pendant l'étude.....	17
9. LES PRODUITS DE L'ETUDE .....	17
9.1. Le produit de Référence.....	17
9.2. Produit test.....	18
9.3. Produits de combinaison à fixe dose.....	19
9.4. Échantillons de réserve .....	19
9.5. Manipulation des échantillons .....	19
10. CONCENTRATIONS DEVANT ETRE ETUDIEES.....	19
10.1. Critères généraux de dispense.....	19
10.2. Pharmacocinétique linéaire .....	20
10.3. Pharmacocinétique non linéaire .....	20
10.4. Approche des extrêmes.....	20
10.5. Combinaisons fixes.....	21
10.6. Produits à libération modifiée .....	21
10.6.1. Capsules perlées – Concentration la plus faible .....	21
10.6.2. Comprimés – Concentration la plus faible .....	21
11. CONDUITE DE L'ETUDE.....	21
11.1. Normalisation des conditions d'études .....	21
11.2. Conditions à jeun ou non à jeun .....	23
11.3. PRELEVEMENTS D'ECHANTILLONS ET PROGRAMME HORAIRE DE CES PRELEVEMENTS.....	23

11.3.1. Quand le sang est prélevé : .....	23
11.3.2. Quand l'urine est recueillie : .....	24
12. CARACTERISTIQUES DEVANT ETRE ETUDIEES .....	25
12.1. Les paramètres pharmacocinétiques.....	25
12.2. Substance mère ou ses métabolites.....	25
12.3. Utilisation des données urinaires.....	26
12.4. Substances endogènes .....	26
12.5. Chiralité.....	26
13. BIOANALYSE .....	27
14. ANALYSE DES DONNÉES .....	28
14.1. Analyse statistique.....	29
14.2. Effets résiduels .....	30
14.3. Méthodologie à deux étapes.....	30
14.4. Amplitude acceptable des paramètres pharmacocinétiques .....	31
14.4.1. Etudes à dose unique .....	31
14.4.2. Etudes à l'état d'équilibre .....	31
14.4.3. Analyse urinaire .....	32
14.4.4. Médicaments ayant un indice thérapeutique étroit.....	32
14.4.5. Médicaments ou produits pharmaceutiques à haute variabilité .....	32
15. RAPPORT D'ÉTUDE .....	33
15.1. Rapport clinique.....	33
15.2. Rapport analytique.....	33
15.3. Rapport pharmacocinétique et statistique .....	34
15.4. Assurance de la qualité (AQ).....	34
16. EXIGENCES DE BIODISPONIBILITE ET DE BIOEQUIVALENCE .....	34
16.1. Médicaments administrés par voie orale ayant une action systémique.....	34
16.1.1. Comprimés orodispersibles.....	35
16.1.2. Solutions .....	35
16.1.3. Poudres pour reconstitution .....	36
16.1.4. Suspensions.....	36
16.1.5. Produits à libération immédiate - comprimés et gélules.....	36
16.1.6. Produits à libération modifiée.....	36
16.2. Formes de dosage à libération modifiée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.....	37
16.3. Formes de dosage orales diverses.....	37
16.4. Combinaisons à dose fixe (CDF).....	37
16.5. Médicaments administrés par voie orale à action locale .....	37
16.6. Solutions parentérales .....	37
16.7. Formes pharmaceutiques liposomales, micellaires, et émulsionnables pour usage intraveineux .....	38
16.8. Produits topiques.....	39
16.8.1. Action locale.....	39
16.8.2. Produits gazeux .....	39

16.8.3. Action systémique.....	39
16.9. Produits prévus pour d'autres voies d'administration .....	39
16.10. Les variations ou modifications post-enregistrement.....	40
17. ÉTUDES PHARMACODYNAMIQUES COMPARATIVES.....	40
18. ESSAIS CLINIQUES.....	42
19. ETUDES COMPARATIVES N VITRO .....	42
19.1. Dispense basée sur le SCB.....	42
19.1.1. Substance médicamenteuse.....	43
19.1.2. Produits médicamenteux.....	45
19.1.3. Combinaisons à dose fixe (CDF).....	46
19.2. Tests de dissolution in vitro à l'appui de dispenses de concentration .....	46
20. Référence.....	47
21. ANNEXE 1 - EXIGENCES DE DISSOLUTION.....	48

# ABREVIATIONS

$Ae_{\infty}$	quantité excrétée à l'infini
$Aet$	quantité excrétée à un moment $t$
ANOVA	Analyses de variance
IPA	Ingrédient Pharmaceutique Actif
$ASC_{0-\infty}$	Aire sous la courbe de concentration plasmatique, sérique et sanguine du moment zéro à l'infini
$ASC_{0-t}$	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.
$ASC_{\tau}$	Aire sous la courbe pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre
BD/BE	Biodisponibilité/Bioéquivalence
SCB	Système de Classification des produits Biopharmaceutiques
IMC	Indice de Masse Corporelle
BP	Pharmacopée Britannique
$C_{av}$	Concentration plasmatique moyenne
$C_{max}$	Concentration plasmatique maximale
$C_{max} (ss)$	Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
$C_{min}$	Concentration plasmatique minimale
$C_{min} (ss)$	Concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre
CA	Certificat d'Analyses
CRO	Société de Recherche Contractuelle
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EP	Pharmacopée Européenne
CDF	Combinaison à Dose Fixe
PPF	Produit Pharmaceutique Fini
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
IVIVC	Corrélation In vitro in vivo
$Kel$	Constante de Vitesse d'Élimination
LQ	Limite de Quantification
ARP	Autorité de Réglementation Pharmaceutique
MRT	Temps de Résidence Moyen
EM	État Membre
ODT	Comprimés Orodispersibles
AQ	Assurance de la Qualité
SD/RSD	Ecart-Type
POS	Procédures Opératoires Standard
$t_{max}$	Temps jusqu'à l'atteinte de $C_{max}$
USA	États-Unis d'Amérique
US FDA	United States Food and Drug Administration
USP	Pharmacopée des États-Unis
OMS	Organisation Mondiale de la Santé



## 2. GLOSSAIRE

### **Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) ou substance médicamenteuse**

Une substance ou un composé qui est destiné à être utilisé dans la fabrication d'un produit pharmaceutique en tant qu'ingrédient thérapeutiquement actif.

### **Biodisponibilité**

La biodisponibilité désigne le taux et la mesure avec lesquelles l'IPA, ou un fragment actif, est absorbé à partir d'un produit pharmaceutique et devient disponible sur le site d'action. Des mesures fiables de concentration de médicament sur le ou les site(s) d'action ne sont généralement pas possibles. La substance dans la circulation générale, cependant, est considérée comme étant en équilibre avec la substance dans le ou les site(s) d'action.

La biodisponibilité peut être donc définie comme le taux et la mesure avec lesquels l'ingrédient pharmaceutique actif ou un fragment actif est absorbé à partir d'une forme posologique pharmaceutique et deviennent disponibles dans la circulation générale. Sur la base de considérations pharmacocinétiques et cliniques, il est généralement admis que, chez le même participant, une durée de temps de concentration plasmatique essentiellement similaire aboutira à une durée de temps de concentration essentiellement similaire au(x) site(s) d'action.

Il peut être utile de faire la distinction entre la «biodisponibilité absolue» d'une forme posologique donnée comparée à celle (100%) suivant une administration intraveineuse (par exemple, solution buvable contre intraveineuse), et la «biodisponibilité relative» comparée à une autre forme administrée par la même ou une autre voie non intraveineuse (par exemple, comprimés et solution buvable).

### **Bioéquivalence**

Deux produits pharmaceutiques sont bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents ou alternatifs, et si leurs biodisponibilités, en terme de niveau optimal (C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub>) et d'exposition totale (aire sous la courbe (ASC)) après l'administration de la même dose molaire dans les mêmes conditions, sont similaires à un degré tel qu'on peut s'attendre à ce que leurs effets soient essentiellement les mêmes.

### **Système de Classification Biopharmaceutique (SCB)**

Le SCB est un cadre scientifique pour la classification des substances médicinales en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et l'examen critique des excipients du médicament, le SCB prend en compte les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption de la médecine (l'exposition) de libération immédiate (LI) des formes posologiques orales solides : la composition de l'excipient, la dissolution, la solubilité et la perméabilité intestinale.

### **Dispense**

Le terme de Dispense est appliqué à un processus d'approbation réglementaire concernant les médicaments lorsque le dossier (la demande) est approuvé sur la base de preuve d'équivalence autre que celle obtenue par des études de bioéquivalence (test d'équivalence in vivo).

### **Forme posologique comparable**

Une forme posologique comparable se réfère à des formulations différentes du même produit administré par la même voie (par exemple des gélules et des comprimés)

### **Forme posologique**

La forme du produit pharmaceutique fini, par exemple comprimé, capsule, solution buvable ou suppositoire.

## **Exigences d'Equivalence**

Exigences de tests in vivo et / ou in vitro pour l'approbation d'un produit générique et son autorisation de commercialisation.

## **Tests d'équivalence**

Approches in vivo et / ou in vitro qui déterminent l'équivalence entre le produit générique et le produit de référence.

## **Combinaison à dose fixe (CDF)**

Une formulation de deux ou plusieurs principes actifs pharmaceutiques à un ratio fixe de doses. Ce terme est utilisé de façon générique pour désigner une combinaison particulière d'ingrédients pharmaceutiques actifs, quel que soit la formulation ou la marque. Cette formulation peut être administrée sous forme d'entités individuelles de produits administrés simultanément ou en tant que produit pharmaceutique fini.

## **Produit Pharmaceutique Générique**

Des produits pharmaceutiques génériques qui sont pharmaceutiquement équivalents ou alternatifs et qui peuvent être ou ne pas être thérapeutiquement équivalents ou bioéquivalents. Les produits génériques qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables.

## **Produit innovateur**

Généralement, le produit innovateur pharmaceutique est celui qui a été autorisé en premier pour la commercialisation, sur la base de documentation sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité.

## **Produit pharmaceutique interchangeable**

Un produit pharmaceutique interchangeable est un produit qui est thérapeutiquement équivalent à un produit de référence et qui peut être interchangé avec le produit de référence dans la pratique clinique.

## **Test in vitro d'équivalence de dissolution**

Un test in vitro d'équivalence est un test de dissolution qui inclut des comparaisons du profil de dissolution entre le produit test (par exemple le générique) et le produit de référence (par exemple innovateur), typiquement dans au moins trois milieux: pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8.

## **Test in vitro de contrôle de qualité de dissolution**

Une procédure de test de dissolution identifiée dans la pharmacopée, en général un test de dissolution à un point dans le temps pour les produits à libération immédiate et un test de dissolution à trois - ou plus -points dans le temps pour les produits à libération modifiée.

## **Alternatives pharmaceutiques**

Des produits médicaux sont des alternatives pharmaceutiques s'ils contiennent la même quantité molaire de la même fraction active mais diffèrent dans la forme chimique (par exemple sous forme de sels ou d'ester) de cette fraction ou dans la forme posologique (par exemple comprimés au lieu de gélules) ou dans la concentration. Des alternatives pharmaceutiques délivrent la même fraction active par la même voie d'administration, mais ne sont pas par ailleurs pharmaceutiquement équivalentes. Ils peuvent être ou ne pas être bioéquivalents ou thérapeutiquement équivalents au produit de référence.

## **Forme posologique pharmaceutique**

Une forme posologique pharmaceutique est un produit pharmaceutique formulé pour produire une forme physique spécifique (par exemple, comprimé, gélule, solution) appropriée pour l'administration à des participants humains et animaux.

## **Equivalence Pharmaceutique**

Des produits pharmaceutiques sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du/des même(s) IPA sous la même forme posologique, s'ils respectent les mêmes normes ou des normes comparables et s'ils doivent être administrés par la même voie.

L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement la bioéquivalence puisque des différences dans les excipients et / ou dans le processus de fabrication et d'autres variables peuvent conduire à des changements dans la dissolution et / ou l'absorption.

## **Produit Pharmaceutique**

Toute préparation pour usage humain ou vétérinaire contenant un ou plusieurs IPA, avec ou sans excipients pharmaceutiques ou additifs, qui vise à modifier ou à explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques au profit du bénéficiaire.

## **Posologie et produits proportionnellement similaires**

Des produits pharmaceutiques sont considérés proportionnellement similaires dans les cas suivants :

- Lorsque tous les IPA et ingrédients pharmaceutiques inactifs (IPI) sont exactement dans la même proportion entre les différents dosages (par exemple, un comprimé de concentration de 100 mg a exactement la moitié de tous les IPA et IPI d'un comprimé de concentration de 200 mg et deux fois ceux d'un comprimé de 50 mg).
- Lorsque les ingrédients actifs et inactifs ne sont pas exactement de la même proportion, mais que les ratios des IPI par rapport à la masse totale de la forme posologique sont dans les limites définies par les directives sur les modifications post-enregistrement.
- Lorsque les produits pharmaceutiques contiennent des IPA très puissants et ces produits sont de concentrations différentes mais sont de même masse.

La différence de teneur en IPA parmi différentes concentrations peut être compensée par des modifications de masse de un ou plusieurs IPA à condition que la masse totale du produit pharmaceutique reste dans une marge de moins de 10% de la masse du produit pharmaceutique sur lequel l'étude de bioéquivalence a été effectuée. En outre, les mêmes IPI doivent être utilisés pour toutes les concentrations, à condition que les modifications restent dans les limites définies par les directives sur les modifications post-enregistrement.

## **Équivalence / Substitution thérapeutiques**

Deux produits pharmaceutiques sont thérapeutiquement équivalents / substituables s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si, après l'administration de la même dose molaire, leurs effets en ce qui concerne à la fois l'efficacité et l'innocuité sont essentiellement les mêmes, lorsqu'ils sont administrés à des patients par la même voie dans les conditions spécifiées dans l'étiquetage. Cela peut être démontré par des études de bioéquivalence appropriées, tels que des études sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, des études cliniques ou in vitro.

## **Produit de référence**

Un produit de référence est un produit pharmaceutique avec lequel le nouveau produit est destiné à être interchangeable dans la pratique clinique. Le produit de référence est normalement le produit innovateur dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies. Lorsque le produit innovateur n'est pas disponible, le demandeur doit consulter les autorités réglementaires pharmaceutiques pour un produit de référence approprié.

### 3. INTRODUCTION

Des preuves satisfaisantes de l'efficacité et l'innocuité pour tous les produits génériques (multi sources)<sup>1</sup> sous forme d'études appropriées de bioéquivalence in vivo doivent être soumises pour chaque demande d'enregistrement d'un médicament.

Pour exercer une action thérapeutique optimale, une fraction active devrait être délivrée à son site d'action dans une concentration effective pendant la période souhaitée. Pour permettre une prédiction fiable de l'effet thérapeutique, les caractéristiques de la forme posologique contenant le principe actif pharmaceutique (IPA) ou la substance médicamenteuse<sup>2</sup> doivent être bien définies.

La comparaison des performances thérapeutiques de deux produits pharmaceutiques contenant le même IPA est un moyen essentiel d'évaluer la possibilité d'utiliser soit le produit innovateur ou un produit pharmaceutique générique. En supposant que chez le même participant une durée de concentration plasmatique similaire du médicament se traduira par des concentrations de médicament similaires au site d'action et donc par un effet similaire, les données pharmacocinétiques peuvent être utilisées au lieu des résultats thérapeutiques pour établir la bioéquivalence.

Les objectifs de cette directive sont les suivants :

- a) Définir quand les données de biodisponibilité ou de bioéquivalence seront nécessaires pour prouver l'innocuité et l'efficacité.
- b) Fournir des conseils sur la conception et la réalisation des études et l'évaluation des données.
- c) Fournir des conseils quand des données in vitro peuvent être utilisées à la place de données in vivo.
- d) Fournir des conseils quand des méthodes pharmacodynamiques ou cliniques correctement validées peuvent être utilisées pour démontrer la bioéquivalence.

Pour les produits pharmaceutiques, où l'ingrédient actif ne sera pas mis en circulation générale, l'approche commune de biodisponibilité systémique ne peut être appliquée. Dans ces conditions, la disponibilité (locale) peut être évaluée par des mesures quantitatives reflétant de manière appropriée la présence de l'ingrédient actif au site d'action.

La démonstration directe de l'équivalence thérapeutique par le biais de tests cliniques comparatifs est rarement un choix effectif, étant donné que ces tests ont tendance à être insensibles aux différences de formulation et nécessitent généralement un très grand nombre de patients. En outre, ces études chez les humains peuvent être financièrement décourageantes, ne sont souvent pas nécessaires et peuvent être contraires à l'éthique. Pour ces raisons, la science des tests de bioéquivalence a été développée au cours des 50 dernières années.

Selon les principes de cette science, l'équivalence thérapeutique peut être assurée quand le produit générique est à la fois équivalent ou alternatif pharmaceutiquement et bioéquivalent. En supposant que, chez le même participant, une durée de concentration plasmatique essentiellement similaire aura pour résultat des concentrations essentiellement similaires au(x) site(s) d'action, et donc aura un résultat thérapeutique essentiellement similaire, les données pharmacocinétiques peuvent être utilisées à la place des résultats thérapeutiques. En outre, dans certains cas, une comparaison in vitro des profils de dissolution du produit générique avec ceux du produit de référence peut être suffisante pour fournir une indication d'équivalence.

Il convient de noter que le concept de l'interchangeabilité inclut l'équivalence de la forme posologique, ainsi que des indications et instructions d'utilisation. D'autres approches aux principes et aux pratiques décrites dans le présent document peuvent être acceptables si elles sont soutenues par une justification scientifique adéquate. Ces directives sont fondées sur les principes et les exigences de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis (1), de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) (2) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (3) et sont adaptées aux particularités de la région de la SADC.

<sup>1</sup> Bien que le terme générique et multisource puissent être utilisés de façon interchangeable, le terme générique est utilisé ou préféré dans ce document.

<sup>2</sup> Le terme ingrédient pharmaceutique actif ou substance médicamenteuse est utilisé de façon interchangeable dans ce document. Le demandeur devrait consulter les Etats Membres respectifs de la SADC, pour déterminer quel est le terme de préférence utilisé dans les soumissions auprès de ces Etats Membres.

## **4. CHAMP D'APPLICATION**

Cette directive représente la pensée actuelle sur ce sujet. Elle ne crée ni ne confère aucun droit pour ou sur qui que ce soit et n'engage ni les autorités réglementaires de la médecine (ARM) de la SADC ni le public. Une approche alternative peut être utilisée si cette approche répond aux exigences des lois et règlements applicables dans les Etats Membres.

La directive traite de la façon de répondre aux exigences de biodisponibilité (BD) et bioéquivalence (BE) qui s'appliquent aux formes pharmaceutiques destinées à une administration par voie orale. Elle est également généralement applicable aux produits médicaux administrés par voie non orale où le recours à des mesures d'exposition systémique est approprié pour documenter la BD et BE (par exemple, les systèmes d'administration transdermique et certains médicaments par voie rectale et nasale). Elle devrait être utile pour les candidats qui envisagent de mener des études de BA et BE au cours de la période d'investigation pour une nouvelle application médicinale, des études de BE destinées à être soumises dans les demandes pour médicaments génériques, et des études de BE menées dans la période post-approbation de certaines modifications à la fois pour des demandes pour un nouveau médicament et pour un médicament générique.

## **5. DOCUMENTATION D'EQUIVALENCE POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Il doit être démontré, soit directement ou indirectement, que les produits pharmaceutiques génériques sont thérapeutiquement équivalents au produit de référence s'ils doivent être considérés comme interchangeables. Les méthodes de tests appropriées pour évaluer l'équivalence sont :

- des études pharmacocinétiques comparatives chez l'homme, dans lesquelles l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) et / ou son/ses métabolite(s) sont mesurés en fonction d'une période dans un fluide biologique accessible tel que du sang, du plasma, du sérum ou de l'urine pour obtenir des mesures pharmacocinétiques, tels que l'ASC et la C<sub>max</sub> qui sont le reflet de l'exposition systémique ;
- des études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme ;
- des tests cliniques comparatifs ;
- des tests in vitro comparatifs.

L'applicabilité de chacune de ces quatre méthodes est discutée ci-dessous. Des informations détaillées sont fournies sur la réalisation d'une évaluation des études d'équivalence en utilisant des mesures de pharmacocinétique et des méthodes in vitro, qui sont actuellement les méthodes les plus souvent utilisées pour documenter l'équivalence de l'exposition systémique pour la plupart des produits pharmaceutiques administrés par voie orale.

L'acceptation de toute procédure de test dans la documentation de l'équivalence entre deux produits pharmaceutiques par une autorité de réglementation des médicaments (ARM) dépend de nombreux facteurs, y compris des caractéristiques de l'IPA et du produit pharmaceutique. Lorsqu'un IPA produit des concentrations mesurables dans un fluide biologique accessible tel que du plasma, des études comparatives pharmacocinétiques peuvent être effectuées. Ce type d'étude est considéré comme le modèle d'excellence dans les tests d'équivalence; cependant, lorsque cela est approprié, des tests in vitro et des dispenses basées sur un système biopharmaceutique de classification (SCB) pour les produits pharmaceutiques à libération immédiate peuvent également assurer l'équivalence entre le produit générique et le produit de référence (voir les articles 16 et 19). Dans les cas où un IPA ne produit pas de concentrations mesurables dans un fluide biologique accessible et où une dispense basée sur un système SCB n'est pas une option, des études pharmacodynamiques comparatives peuvent être une méthode alternative pour documenter l'équivalence. En outre, dans certains cas où il n'est pas possible d'évaluer l'équivalence par d'autres méthodes, les tests cliniques comparatifs peuvent être envisagés. Les critères indiquant quand les études d'équivalence sont nécessaires sont discutés dans les sections 6 et 16 de la présente directive.

## 6. ETUDES IN VIVO D'EQUIVALENCE CHEZ L'HOMME

### Considérations Générales

#### *Dispositions pour les études chez l'homme*

Les études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques sont des tests cliniques et devraient donc être effectuées conformément aux dispositions et conditions préalables pour tout test clinique, comme indiqué dans les directives de l'OMS relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour les tests de produits pharmaceutiques (4). Des directives supplémentaires pour les organisations effectuant des études de bioéquivalence in vivo sont disponibles auprès de l'OMS (5).

Toute recherche impliquant des participants humains doit être menée en conformité avec les principes éthiques contenus dans la version actuelle de la Déclaration d'Helsinki, y compris le respect des personnes, la bienfaisance («maximiser les avantages et minimiser les préjudices et torts») et la non-malfaisance («ne pas faire de torts»).

Tel qu'ils sont définis par la révision actuelle des Principes Directeurs Internationaux d'Éthique de la Recherche Biomédicale concernant les sujets humains établis par le Conseil des Organisations Directives Internationales sur l'éthique dans la Recherche biomédicale impliquant des sujets humains émis par le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS), ou des lois et réglementations du pays dans lequel la recherche est effectuée, en fonction de ce qui représente la plus grande protection pour les participants.

#### *Justification des études chez l'homme de bioéquivalence*

La plupart des études d'équivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique sont des études non thérapeutiques dans lesquelles aucun bénéfice direct ne revient au participant. Il est important pour toute personne préparant des tests d'un produit médicinal chez l'homme que les objectifs, problèmes et risques ou avantages spécifiques de l'étude projetée chez les humains soient soigneusement pris en compte et que la conception choisie soit scientifiquement rationnelle et éthiquement acceptable. Il est supposé que les personnes impliquées dans la planification d'une étude sont familières avec les théories pharmacocinétiques sous-jacentes des études de biodisponibilité et de bioéquivalence. La conception globale de l'étude de bioéquivalence doit être fondée sur la connaissance de la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la thérapeutique de l'IPA. Des informations concernant les procédures de fabrication et des données provenant de tests effectués sur le lot de produit qui sera utilisé dans l'étude devraient confirmer que le produit soumis à l'enquête est de qualité convenable.

#### *Sélection des enquêteurs*

Le ou les enquêteur(s) doivent avoir l'expertise, les qualifications et les compétences nécessaires pour entreprendre l'étude projetée. Le ou les enquêteur(s) et le demandeur devraient élaborer avant le test un accord sur le protocole, le suivi, l'audit, les procédures opératoires standard (POS) et la répartition des responsabilités liées au test. L'identité et les fonctions des personnes chargées de l'étude et de la sécurité des participants prenant part à l'étude doivent être spécifiées. La logistique et les locaux du site de test doivent être conformes aux exigences relatives à la sécurité et l'efficacité du test.

#### *Protocole de l'étude*

Une étude de bioéquivalence devrait être effectuée conformément à un protocole convenu et signé par l'enquêteur et le demandeur. Le protocole et les pièces jointes et / ou annexes doivent indiquer l'objectif de l'étude et les procédures à suivre, les raisons pour lesquelles il est proposé que l'étude soit entreprise chez l'homme, la nature et le degré des risques connus, la méthodologie d'évaluation, les critères d'acceptation de la bioéquivalence, les groupes à partir desquels il est proposé que les participants au test soient sélectionnés et les moyens de s'assurer qu'ils sont correctement informés avant de donner leur consentement. L'enquêteur est responsable de s'assurer que le protocole est strictement suivi. Toute(s) modification(s) requise(s) doit être approuvée et signée par l'enquêteur et le demandeur et ajoutée en annexe, sauf lorsqu'il est nécessaire d'éliminer un danger ou danger apparent immédiat pour un participant au test.

Le protocole et les pièces jointes / annexes doivent être scientifiquement et éthiquement évalués par un ou, si requis par les lois et réglementations locales, plusieurs organismes d'examen (par exemple

un comité d'examen institutionnel, un comité d'examen par les pairs, un comité d'éthique, ou une ARM) constitués à ces fins et indépendants de(s) enquêteur(s) et du demandeur.

Un protocole d'étude daté et signé conjointement avec le rapport d'étude doit être présenté aux autorités afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour le produit générique

## **7. ETUDES DE BIODISPONIBILITE (BIOEQUIVALENCE) PHARMACOCINETIQUE COMPARATIVE CHEZ L'HOMME**

Une étude de bioéquivalence est essentiellement une étude comparative de biodisponibilité visant à établir s'il y a ou s'il n'y a pas une équivalence entre les produits des tests et les produits de référence. Des études de bioéquivalence pharmacocinétiques sur des produits conçus pour délivrer l'IPA pour l'exposition systémique servent deux objectifs :

- sert de remplacement à des preuves cliniques de l'innocuité et l'efficacité du produit générique ;
- sert de mesure in vivo de qualité pharmaceutique.

La conception de l'étude doit maximiser la sensibilité à détecter la différence entre les produits, réduire au minimum toute variabilité qui n'est pas causée par des effets de formulation et éliminer les distorsions dans la mesure du possible. Les conditions de tests devraient réduire la variabilité au sein de et entre les participants. Dans les sections suivantes, les exigences pour la conception et la conduite des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence sont formulées.

### **7.1. La conception, la conduite et l'évaluation des études de bioéquivalence**

Le nombre d'études dépend des caractéristiques physico-chimiques de la substance, de ses propriétés pharmacocinétiques et de la proportionnalité dans la composition, et doit être justifié en conséquence. Il peut être en particulier nécessaire de régler la linéarité de la pharmacocinétique, la nécessité d'études à la fois à jeun et après ingestion de nourriture, la nécessité d'analyse énanti-sélective et la possibilité de dérogation pour des concentrations supplémentaires (voir les articles 10, 11 et 12)

### **7.2. Conception de l'étude**

L'étude doit être conçue de manière à ce que l'effet de la formulation puisse être distingué des autres effets.

### **7.3. Conception Standard**

Si le nombre de formulations à comparer est de deux, un modèle d'étude croisée à deux périodes et à deux séquences est considéré comme le modèle de choix. Les périodes de traitement doivent être séparées par une période d'élimination suffisante pour garantir que les concentrations de médicament sont en dessous de la limite inférieure de quantification bioanalytique chez tous les participants au commencement de la deuxième période. Normalement, au moins 5 demi-vies d'élimination sont nécessaires pour atteindre cet objectif. Le calendrier d'échantillonnage doit être planifié de manière à fournir une estimation adéquate de la C<sub>max</sub> et de couvrir la courbe de la concentration du médicament en fonction du temps suffisamment longtemps pour fournir une estimation fiable de l'étendue de l'absorption. Ceci est généralement réalisé si l'ASC est dérivée de mesures d'au moins 80% de l'ASC extrapolée à l'infini.

Si une estimation fiable de la demi-vie terminale est nécessaire, elle devrait être obtenue en prélevant au moins trois à quatre échantillons au-dessus de la limite de quantification au cours de la phase log-linéaire terminale.

Pour les médicaments à longue demi-vie (> 24 heures) l'étude devrait couvrir un minimum de 72 heures, à moins que 80% soient éliminés avant 72 heures.

### **7.4. Conception alternative**

Dans certaines circonstances, à la condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fiables, des conceptions alternatives bien établies telles que celles pour des

conceptions parallèles pour des substances ayant une très longue demi-vie pourraient être considérées comme conception parallèle de substances ayant une très longue demi-vie et de reproduire par exemple des conceptions pour des substances ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables (voir section 14.4.5).

Une étude croisée à dose unique de la bioéquivalence pharmacocinétique d'un produit administré par voie orale ayant une longue demi-vie d'élimination est préférable, à condition qu'une période d'élimination adéquate entre les administrations des traitements soit possible. L'intervalle entre les périodes d'étude doit être suffisamment long pour permettre l'élimination dans l'organisme de pratiquement toute la dose précédente. Idéalement, l'intervalle ne devrait pas être inférieur à cinq demi-vies d'élimination terminale du composé actif ou d'un métabolite, si celui-ci est mesuré. Normalement, l'intervalle entre les périodes d'étude ne devrait pas dépasser six semaines environ. Si l'étude croisée est problématique en raison de demi-vies d'élimination très longues, une étude de bioéquivalence pharmacocinétique avec une conception parallèle peut être plus appropriée. Une conception parallèle peut également être nécessaire lorsque l'on compare des formulations à libération prolongée.

En ce qui concerne les études croisées ainsi que les conceptions d'études parallèles, les dates de prélèvement d'échantillons devraient être adéquates pour assurer l'achèvement du transit gastro-intestinal (environ 2-3 jours) du produit pharmaceutique et l'absorption de l'IPA. Des prises de sang devraient être effectuées jusqu'à 72 heures après l'administration, mais des prélèvements au-delà de ce délai ne sont généralement pas nécessaires.

Le nombre de participants doit être déduit par des calculs statistiques, mais généralement un plus grand nombre de participants sont nécessaires pour une conception d'étude parallèle que pour une conception d'étude croisée.

En général, des études à dose unique suffiront, mais il y a des situations dans lesquelles des études à l'état d'équilibre peuvent être nécessaires. Dans ce cas, la conception de l'étude à l'état d'équilibre doit être motivée. Par exemple la conduite d'une étude à doses multiples chez des patients est acceptable si une étude à dose unique ne peut pas être réalisée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérabilité, et si une étude à dose unique n'est pas possible chez les patients.

Dans les rares cas où des problèmes de sensibilité de la méthode analytique empêchent des mesures suffisamment précises de la concentration plasmatique après l'administration d'une dose unique, et où les concentrations à l'état d'équilibre sont suffisamment élevées pour être mesurées de manière fiable, une étude à doses multiples peut être une alternative acceptable à l'étude à dose unique. Toutefois, étant donné qu'une étude à doses multiples est moins sensible dans la détection de différences de la C<sub>max</sub>, cette alternative ne sera acceptable que si le demandeur peut fournir une justification adéquate que la sensibilité de la méthode analytique ne peut être améliorée et qu'il n'est pas possible de mesurer de manière fiable le composé d'origine après l'administration d'une dose unique, tout en tenant également compte de la possibilité d'utiliser une dose supra-thérapeutique dans l'étude de bioéquivalence (voir aussi l'article 10).

En raison de l'évolution récente de la méthodologie bioanalytique, il est rare que la molécule mère ne puisse pas être mesurée avec exactitude et précision. Par conséquent, l'utilisation d'une étude à doses multiples au lieu d'une étude à dose unique, en raison de la sensibilité limitée de la méthode analytique, ne sera acceptée que dans des cas exceptionnels.

Des études à doses multiples peuvent aussi être considérées comme applicable pour des formes de dosage 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.



## 8. PARTICIPANTS

### 8.1. Nombre de participants

Le nombre de participants requis pour une étude de bioéquivalence pharmacocinétique solide est déterminé par :

- la variance d'erreur (coefficient de variation) associée aux paramètres primaires devant être étudiés, comme estimé à partir d'une expérience pilote, à partir d'études antérieures ou à partir de données publiées ;
- le niveau de signification souhaité (5%) ;
- la puissance statistique souhaitée (soit au moins 80% de la puissance) ;
- l'écart moyen par rapport 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, normalement de 80 à 125%, pour les données transformées en log.

Le nombre de participants devant être recrutés pour l'étude doit être estimé en tenant compte des normes qui doivent être respectées pour une méthode appropriée (voir, par exemple, Julious 2004 (6)). En outre, un nombre supplémentaire de participants devrait être recruté et dosé (recevoir un traitement) et leurs échantillons analysés en se basant sur le taux estimé d'abandons et / ou de retraits, taux qui dépendra de l'innocuité et de la tolérabilité du médicament. Le nombre de participants recrutés devrait toujours être justifié par le calcul de la taille des échantillons fourni dans le protocole de l'étude. Un minimum de 12 participants est requis.

Dans certains cas, des informations fiables concernant la variabilité attendue dans les paramètres à estimer ne sont pas disponibles. Dans de telles situations, une conception d'étude séquentielle en deux étapes peut être utilisée comme une alternative à la réalisation d'une étude pilote.

Reportez-vous à la section 14.3 pour plus d'informations.

### 8.2. Abandons et retraits

Les demandeurs doivent sélectionner un nombre suffisant de participants à l'étude pour permettre des abandons ou des retraits possibles. Puisque que le remplacement de participants pendant l'étude pourrait compliquer le modèle et l'analyse statistiques, les participants qui abandonnent ne devraient généralement pas être remplacés. Les raisons du retrait (par exemple une réaction indésirable aux effets du médicament ou des raisons personnelles) doivent être expliquées. Si un participant se retire en raison d'un événement indésirable après avoir reçu au moins une dose du médicament de l'étude, les données sur les concentrations plasmatiques / sériques du participant doivent être fournies.

Les courbes de concentration-temps des participants qui présentent des concentrations avant dosage supérieures à 5% de la C<sub>max</sub> correspondante devraient être exclues de l'analyse statistique. Les courbes de concentration-temps des participants qui présentent des concentrations avant dosage égales ou inférieures à 5% de la C<sub>max</sub> correspondante devraient être incluses dans l'analyse statistique sans correction.

### 8.3. Valeurs aberrantes

Les valeurs extrêmes peuvent avoir un impact significatif sur les données des études de bioéquivalence en raison du nombre relativement peu élevé de participants généralement impliqués ; cependant, il est rarement acceptable d'exclure des données. Les raisons possibles pour l'exclusion de données de valeurs aberrantes et la procédure qui doit être suivie lors de l'évaluation d'éventuelles valeurs aberrantes devraient être incluses dans le protocole de l'étude. Toutes les données doivent être traitées de manière équivalente, par conséquent toutes les procédures doivent être appliquées à toutes les données. L'exclusion de données pour des raisons uniquement statistiques ou pharmacocinétiques n'est pas acceptable.

La re-soumission à des tests de participants ayant obtenus des valeurs aberrantes n'est pas recommandée.

#### 8.4. Sélection des participants

La population de participants pour des études de bioéquivalence doit être choisie dans le but de minimiser la variabilité et de permettre la détection de différences entre les produits pharmaceutiques. Par conséquent, les études doivent normalement être effectuées chez des volontaires sains, à moins que le médicament présente des problèmes d'innocuité qui les rendent contraires à l'éthique. Ce modèle de volontaires sains in vivo est considéré comme approprié dans la plupart des cas pour détecter des différences de formulation et de permettre l'extrapolation des résultats à des populations pour lesquelles le médicament de référence est approuvé (personnes âgées, enfants, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, etc.).

Les critères d'inclusion / d'exclusion doivent être clairement indiqués dans le protocole.

En général, les participants doivent présenter les caractéristiques suivantes :

- a) **Sexe** : Les participants peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Toutefois, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être considéré sur une base individuelle et, si nécessaire, elles doivent être averties de tous les dangers possibles pour le fœtus si elles tombaient enceintes. Les enquêteurs devraient s'assurer que les femmes se portant volontaires ne sont pas enceintes ou susceptibles de devenir enceintes pendant l'étude. La confirmation doit être obtenue par des tests d'urine juste avant l'administration de la première et de la dernière dose du produit à l'étude.
- b) **Âge** : Les participants doivent avoir entre 18 et 55 ans.
- c) **Masse** : Les participants doivent avoir une masse corporelle dans la fourchette normale selon les valeurs normales admises pour l'Indice de Masse Corporelle ( $IMC = \text{poids en kg} / \text{m}^2$ ), de préférence entre 18,5 et 30 kg / m<sup>2</sup>, ou dans une limite de 15% de la masse corporelle idéale, ou de toute autre référence reconnue.
- d) **Consentement éclairé** : Tous les participants prenant part à l'étude doivent être capables de donner un consentement éclairé.
- e) **Examens médicaux** : Les participants devraient être examinés pour s'assurer qu'ils conviennent au moyen de tests cliniques de laboratoire, d'un examen approfondi des antécédents médicaux et d'un examen médical complet. Selon la classification thérapeutique et le profil de l'innocuité du médicament, des investigations médicales spéciales peuvent être réalisées avant, pendant et après l'achèvement de l'étude.
- f) **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 devraient être examinées dans le protocole.

Dans les études de conception parallèle, les groupes expérimentaux de traitement devraient être comparables dans toutes les variables connues qui peuvent affecter la pharmacocinétique de la substance active (par exemple l'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique, le statut tabagique, l'état métabolique faible ou extensif). Il s'agit d'une condition préalable essentielle pour la validité des résultats de ces études. Si le but de l'étude de bioéquivalence est de répondre à des questions spécifiques (par exemple, la bioéquivalence dans une population particulière), les critères de sélection doivent être ajustés en conséquence.

#### 8.5. L'inclusion de Patients

Si l'IPA étant l'objet de l'investigation est connu pour avoir des effets néfastes et que les effets ou les risques pharmacologiques sont considérés comme inacceptables pour des volontaires sains, il peut être nécessaire d'utiliser à la place des patients, en prenant des précautions et sous une surveillance appropriée. Dans ce cas, le demandeur doit justifier l'utilisation de patients au lieu de volontaires sains.

#### 8.6. Phénotypage génétique

Le phénotypage de la métabolisation de l'activité peut être important pour les études avec des médicaments à clairance élevée, qui sont métabolisés par des enzymes soumises à un polymorphisme génétique, par exemple le propranolol. Dans de tels cas, les métaboliseurs lents ont une plus grande biodisponibilité du médicament mère, tandis que la biodisponibilité des métabolites actifs possibles sera plus faible. Le phénotypage des participants peut être envisagé pour les études de médicaments qui font preuve d'un métabolisme lié au phénotype et pour lequel une conception de groupe parallèle doit

être utilisée, car cela permet aux métaboliseurs rapides et lents d'être distribués uniformément entre les deux groupes de participants.

Le phénotypage pourrait également être important pour des raisons de sécurité, de détermination des périodes d'échantillonnages et des périodes d'élimination dans les études de conception croisées.

### **8.7. Le suivi de la santé des participants pendant l'étude**

Conformément aux BPC (4), la santé des volontaires doit être surveillée pendant l'étude afin que l'apparition d'effets secondaires, la toxicité ou toute maladie intercurrente puissent être enregistrées et des mesures appropriées prises. L'incidence, la sévérité et la durée des effets indésirables et des effets secondaires observés lors de l'étude doivent être signalés. La probabilité qu'un effet indésirable soit causé par un médicament doit être jugée par l'enquêteur.

Le suivi de la santé avant, pendant et après l'étude doit être effectué sous la supervision d'un médecin qualifié agréé pour la juridiction dans laquelle l'étude est menée.

## **9. LES PRODUITS DE L'ETUDE**

### **9.1. Le produit de Référence**

Le produit pharmaceutique innovateur est généralement le produit de référence le plus logique pour un produit pharmaceutique générique parce que sa qualité, son innocuité et son efficacité devraient avoir été bien évalués et documentés dans les études de pré-commercialisation et les systèmes de surveillance post-marketing. Typiquement, cela se traduira par l'utilisation du produit innovateur disponible sur le marché local lors de l'étude des produits génériques pour une approbation nationale. Il y aura cependant des cas où ce n'est pas possible. Des directives détaillées pour la sélection de produits de référence pour les applications nationales sont fournies dans des directives de référence récemment mises à jour (7).

En bref, en principe, un organisme de réglementation pharmaceutique (ARM) propose les options suivantes pour la sélection d'un produit de référence, par ordre de préférence :

- Un produit innovateur importé d'un pays avec des autorités réglementaires strictes, où il a été approuvé sur la base de données cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité et où il est actuellement enregistré et commercialisé.
- le produit de référence recommandé par l'OMS (7) importé d'un pays considéré par la SADC comme ayant des autorités réglementaires strictes, tels que les pays appartenant à la CIH ou des pays y étant associés ;
- le produit innovateur dont la qualité, l'innocuité et l'efficacité ont été établies, si ce produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché national («innovateur sanctionné nationalement») et est importé d'un pays ayant des autorités réglementaires strictes où il peut être ou ne pas être actuellement enregistré et / ou commercialisé ;
- dans le cas où aucun produit innovateur ou de référence ne peut être déterminé en fonction de ce qui précède, la sélection du produit de référence doit être faite soigneusement et doit être pleinement justifiée par le demandeur. Dans ce cas, les critères les plus importants de sélection sont
  - une utilisation extensive documentée lors d'essais cliniques rapportés dans des revues scientifiques examinées par des pairs, des périodes longues et sans problème de surveillance post-commercialisation, et un produit approuvé et importé d'un pays ayant des autorités réglementaires strictes.

En outre, ces produits de référence doivent être conformes à toutes les normes de qualité officielles appropriées.

Il est important de noter que le produit qui a été approuvé sur la base d'une comparaison avec un produit non-national de référence peut être ou ne pas être interchangeable avec les produits nationaux actuellement commercialisés.

Les produits de référence doivent être achetés auprès d'un marché bien réglementé par des autorités réglementaires strictes. Le demandeur doit justifier le choix du produit de référence. Le pays d'origine du produit de référence doit être indiqué, ainsi que le numéro de lot, la date d'expiration, et les résultats de l'analyse pharmaceutique. En outre, afin de prouver l'origine du produit de référence, le demandeur doit présenter tous les documents suivants :

- 1) Une copie de l'étiquette du produit de référence (photo de l'étiquette de la boîte). Le nom du produit, le nom et l'adresse du fabricant, le numéro de lot et la date de péremption doivent être clairement visibles sur l'étiquetage.
- 2) Une copie de la facture datée du distributeur ou de la compagnie auprès de qui le produit de référence a été acheté. L'adresse du distributeur doit être clairement visible sur la facture.
- 3) Une documentation attestant de la méthode de transport et de l'entreposage (registre des données de température) du produit de référence à partir du moment de l'achat jusqu'au démarrage de l'étude.
- 4) Une déclaration signée attestant l'authenticité des documents ci-dessus et que le produit de référence a été acheté sur le marché national spécifié. Le directeur d'entreprise responsable de la demande doit signer l'attestation.

Le choix du produit de référence utilisé dans une étude de bioéquivalence doit être basé sur le contenu analysé et les données de dissolution et est la responsabilité du demandeur. Sauf autre indication justificative, le contenu analysé du lot utilisé comme produit test ne devrait pas différer de plus de 5% de celle du lot utilisé comme produit de référence déterminé par la méthode proposée pour les tests routine de qualité du produit test.

## 9.2. Produit test

Le produit test utilisé dans l'étude doit être représentatif du produit devant être commercialisé, et ceci devrait être discuté et justifié par le demandeur. Par conséquent, non seulement la composition et les caractéristiques de la qualité (y compris la stabilité), mais aussi les méthodes de fabrication (y compris le matériel et les procédures) devraient être les mêmes que celles utilisées dans les futurs cycles de production routiniers. Les produits tests doivent être fabriqués en accord avec les BPF.

Par exemple, pour les formes solides orales à action systémique :

- a) Le produit test devrait normalement provenir d'un lot d'au moins 1/10<sup>ème</sup> de l'échelle de production ou 100.000 unités, en fonction du nombre le plus élevé, sauf justification contraire. Dans le cas d'un lot de production inférieur à 100 000 unités, un lot de production complet sera exigé.
- b) La production des lots utilisés doit offrir une garantie de haut niveau que le produit et le processus de fabrication seront possibles à l'échelle industrielle.
- c) La caractérisation et la spécification des attributs essentiels de la qualité du produit médicamenteux, tels que la dissolution, doivent être établies à partir du lot test, c'est à dire le lot clinique pour lequel la bioéquivalence a été démontrée.
- d) Des échantillons du produit à partir de lots supplémentaires fabriqués à l'échelle pilote et / ou à grande échelle, présentés à l'appui de la demande, devraient être comparés avec ceux du lot test de l'étude de bioéquivalence, et devraient montrer des profils de dissolution in vitro similaires lors de l'utilisation de conditions d'essai de dissolution appropriées (voir **ANNEXE 1 - EXIGENCES DE DISSOLUTION**).

Des tests sur le profil de dissolution comparatif doivent être réalisés sur les trois premiers lots de production.

Les résultats devraient être fournis à la demande de l'ARM ou si les profils de dissolution ne sont pas similaires, et doivent être accompagnés d'une proposition d'action à prendre.

Pour les autres formes pharmaceutiques à libération immédiate pour une action systémique, la justification du caractère représentatif du lot d'essai doit être établie de manière similaire.

Il est recommandé que l'activité et les caractéristiques de dissolution in vitro du générique et des produits pharmaceutiques de référence soient établies avant l'exécution d'une étude d'équivalence. La teneur de(s) IPA(s) 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  $\pm 5\%$ . Si, en raison d'un manque de disponibilité de différents lots du produit de référence, il n'est pas possible d'étudier des lots avec une efficacité de  $\pm 5\%$ , la correction de l'efficacité peut être nécessaire sur les résultats statistiques de l'étude de bioéquivalence.

### 9.3. Produits de combinaison à fixe dose

Si la bioéquivalence pharmacocinétique de la combinaison à dose fixe (CDF) des produits est évaluée par des études in vivo, la conception de l'étude doit suivre les mêmes principes généraux que ceux décrits pour les produits simples. Le produit à CDF générique doit être comparé avec le produit à CDF de référence pharmaceutiquement équivalent. Dans certains cas (par exemple, lorsque aucun produit à CDF de référence n'est disponible sur le marché), des produits différents administrés en combinaison libre peuvent être utilisés comme référence (3). Les périodes de prélèvement devraient être choisies pour permettre aux paramètres pharmacocinétiques de tous les IPA d'être évalués de manière adéquate. La méthode bioanalytique doit être validée par rapport à tous les composés mesurés en présence des autres composés. Les analyses statistiques doivent être effectuées avec les données pharmacocinétiques recueillies sur tous les ingrédients actifs, et les intervalles de confiance à 90% du ratio produit test / produit de référence de tous les ingrédients actifs doivent être dans les limites acceptées.

### 9.4. Échantillons de réserve

Un nombre suffisant d'échantillons de réserve du produit test et du produit de référence utilisés dans l'étude de bioéquivalence doit être conservé pendant un an au-delà de la durée de vie acceptée, ou deux ans après la fin de l'essai ou jusqu'à l'approbation, en fonction de quelle durée est la plus longue, afin de permettre des tests contre-essai si demandés par les EM de la SADC.

### 9.5. Manipulation des échantillons

Une piste de vérification complète de l'approvisionnement, de l'entreposage, du transport et de l'utilisation à la fois des produits tests et des produits de référence doit être enregistrée.

## 10. CONCENTRATIONS DEVANT ETRE ETUDIEES

Si plusieurs concentrations d'un produit test font l'objet de la demande, il peut être suffisant d'établir la bioéquivalence de seulement une ou deux concentrations, en fonction de la proportionnalité dans la composition entre les différentes concentrations et d'autres problèmes liés aux produits comme décrits ci-dessous. La ou les concentration(s) à évaluer dépend de la linéarité pharmacocinétique de la substance active.

En cas de pharmacocinétique non linéaire (c'est à dire une augmentation de l'ASC non-proportionnelle à l'augmentation de la dose), il peut y avoir une différence entre les différentes concentrations de la sensibilité à détecter des différences potentielles entre les formulations. Dans le contexte de cette directive, la pharmacocinétique est considérée comme étant linéaire si la différence de l'ASC de la dose ajustée n'est pas différente de plus de 25% quand on compare celle de la concentration étudiée (ou la concentration de l'étude de bioéquivalence projetée) et celles des concentrations pour lesquelles une dispense est envisagée. Afin d'évaluer la linéarité, le demandeur doit examiner toutes les données disponibles dans le domaine public en ce qui concerne la proportionnalité de la dose et doit sérieusement examiner ces données. L'évaluation de la linéarité considèrera si les différences dans l'ASC de la dose ajustée répondent à un critère de  $\pm 25\%$ .

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

### 10.1. Critères généraux de dispense

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

- a) les produits pharmaceutiques sont fabriqués par le même procédé de fabrication,
- b) la composition qualitative des différentes concentrations est la même,
- c) la composition des concentrations 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 toutes les concentrations (les composants d'enrobage des produits à libération immédiate, l'enveloppe des gélules, les agents colorants et les parfums ne sont pas tenus de suivre cette règle),

S'il y a un écart par rapport à la composition quantitative proportionnelle, l'exigence « c » est malgré tout considérée comme remplie si les conditions i) et ii) ou i) et iii) ci-dessous s'appliquent à la concentration utilisée dans l'étude de bioéquivalence et aux concentrations 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 concentrations concernées et seule la quantité de substance active est modifiée
  - iii. la quantité d'une matière de remplissage 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 concentrations concernées.
- d) des données de dissolution in vitro appropriées devraient confirmer qu'une dispense de tests additionnels de bioéquivalence in vivo est adéquate (voir chapitre 19).

## 10.2. Pharmacocinétique linéaire

Pour les produits où toutes les conditions de a) à d) mentionnées ci-dessus sont remplies, il suffit d'établir la bioéquivalence pour une seule concentration.

L'étude de bioéquivalence doit en général être effectuée à la plus haute concentration. Pour les produits ayant une pharmacocinétique linéaire et où la substance médicamenteuse est très soluble (voir annexe III), la sélection d'une concentration inférieure à la concentration la plus élevée est également acceptable. La sélection d'une concentration inférieure peut également être justifiée si la concentration la plus grande 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 ne permettent pas des mesures de la concentration plasmatique suffisamment précises après l'administration d'une dose unique de la concentration la plus élevée, 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.

## 10.3. Pharmacocinétique non linéaire

Pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation plus que proportionnelle de l'ASC à travers la plage thérapeutique de doses, l'étude de bioéquivalence doit en général être effectuée à la concentration la plus élevée. Comme pour les médicaments ayant une pharmacocinétique linéaire, une concentration inférieure peut être justifiée si la concentration la plus élevée 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'ASC non proportionnelle quant 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 la concentration la plus forte et pour la plus faible (ou à une concentration 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 produits de 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 à la concentration la plus faible (ou une concentration dans la plage linéaire). La sélection d'autres concentrations peut être justifiée s'il y a des problèmes analytiques de sensibilité empêchant une étude à la concentration la plus faible ou si la concentration la plus forte ne peut pas être administrée à des volontaires sains pour des raisons d'innocuité ou de tolérance.

## 10.4. Approche des extrêmes

Lorsque l'évaluation de la bioéquivalence à plus de deux concentrations 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

concentrations sélectionnées représentent les extrêmes, soit la concentration la plus forte et la plus faible, ou deux concentrations qui diffèrent le plus en composition, de sorte que les différences dans la composition des concentrations restantes soient couvertes par les deux études menées.

Lorsque l'évaluation de la bioéquivalence est nécessaire à la fois dans un état à jeun et après repas, et pour deux concentrations 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 après repas pour une seule concentration. Une dispense concernant soit l'étude à jeun ou après repas pour les autres concentrations peut être justifiée sur la base de connaissance préalable et / ou de données pharmacocinétiques de l'étude menée sur la concentration testée aussi bien à jeun que après repas. La condition sélectionnée (à jeun ou après repas) pour tester les autres concentrations devrait être celle qui est la plus sensible pour détecter les différences entre les produits.

## 10.5. Combinaisons fixes

Les conditions relatives à la composition proportionnelle doivent être remplies pour toutes les substances actives ayant des combinaisons fixes. Lorsque l'on considère la quantité de chaque substance active dans une combinaison fixe la ou les autre(s) substance(s) active(s) peuvent être considérée(s) comme des excipients. Dans le cas de comprimés bicouches, chaque couche peut être considérée indépendamment.

## 10.6. Produits à libération modifiée

### 10.6.1. Capsules perlées – Concentration la plus faible

Pour les capsules perlées à libération prolongée, pour lesquelles la concentration ne diffère que dans le nombre de perles contenant l'ingrédient actif, une étude de bioéquivalence à dose unique à jeun devrait être réalisée pour la concentration la plus forte. Une dispense concernant la concentration la moins forte basée sur des études de dissolution peut être demandée.

Les profils de dissolution à l'appui d'une dispense doivent être générés pour chaque concentration en utilisant les méthodes de tests de dissolution recommandées et décrites dans l'annexe I.

### 10.6.1. Comprimés – Concentration la plus faible

Pour les comprimés à libération prolongée lorsque le médicament est :

- a) dans la même forme posologique, mais d'une concentration différente, et
- b) est en proportion similaire dans ses ingrédients actifs et inactifs, et
- c) possède le même mécanisme de libération du médicament,

Une détermination de bioéquivalence *in vivo* pour une ou plusieurs concentrations plus faibles peut faire l'objet d'une dispense basée sur les tests de dissolution décrits précédemment. Les profils de dissolution doivent être générés pour toutes les concentrations de produits test et de référence.

# 11. CONDUITE DE L'ETUDE

## 11.1. Normalisation des conditions d'études

Les conditions de tests doivent être normalisées de manière à minimiser la variabilité de l'ensemble des facteurs impliqués, à l'exception de ceux des produits à tester. Par conséquent, la normalisation du régime alimentaire, de la consommation de liquides et de l'exercice est recommandée.

**Prise des doses:** L'heure de l'ingestion des doses dans la journée doit être spécifiée.

**La consommation de liquides lors de la prise des doses :** Puisque la consommation de liquides peut influencer profondément le transit gastrique des formes posologiques administrés par voie orale, le volume de liquide administré au moment de la prise de la dose doit être constant (généralement de 150 à 200 ml).

**La consommation de nourriture et de liquides:** Dans les études à jeun, les participants doivent jeûner pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf justification contraire. Il est recommandé que l'ingestion d'eau soit autorisée à volonté, sauf pendant l'heure avant et après l'administration du médicament, et aucune nourriture n'est autorisée pendant au moins 4 heures après la prise de la dose. Les repas pris après la prise de la dose devraient être normalisés en ce qui concerne la composition et l'heure de l'ingestion pendant une période de temps adéquate (par exemple 12 heures).

Dans le cas où l'étude doit être effectuée dans des conditions non à jeun, il est recommandé que l'heure de la prise du médicament par rapport à la consommation de nourriture soit conforme au RPC du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée pour le RPC du produit d'origine, il est recommandé que les participants commencent à manger 30 minutes avant l'administration du produit pharmaceutique et finissent leur repas dans les 30 minutes qui suivent.

Dans certaines situations les produits testés doivent être administrés après la consommation d'un repas (conditions non à jeun). Ces situations sont décrites ci-dessous.

### **Formulations à libération immédiate**

Des études à jeun sont généralement préférées. Toutefois, lorsque le produit est connu pour causer des troubles gastro-intestinaux si administré aux participants à jeun, ou si l'étiquetage du produit de référence limite l'administration aux participants après l'ingestion de nourriture, l'étude pharmacocinétique de bioéquivalence dans des conditions non à jeun devient la méthode privilégiée.

Généralement, un repas en accord avec les recommandations de la composition définies dans l'article 11.2 devrait être pris dans les études non à jeun. La composition exacte du repas peut dépendre de l'alimentation et des coutumes locales. Pour les études menées avec des produits à libération immédiate, il peut y avoir des situations où il est approprié d'utiliser un repas avant la prise de la dose ayant une teneur calorique et en matières grasses différente. L'autorité réglementaire pour laquelle l'étude est menée doit être consultée avant d'utiliser un repas ayant une composition autre que celle du repas riche en matières grasses et en calories décrit dans la section 11.2.

Le repas du test doit être consommé dans un intervalle de 30 minutes avant l'administration du produit de médicament.

### **Formulations à libération modifiée**

En plus d'une étude réalisée à jeun, des études sur l'effet de la nourriture sont nécessaires pour toutes les formulations génériques à libération modifiée afin de s'assurer que l'interaction entre les différentes conditions dans le tractus gastro-intestinal et les formulations du produit n'affecte pas différemment la performance du produit générique et des produits de référence. La présence de nourriture peut affecter les performances des produits à la fois en influençant la libération de l'IPA de la formulation et en provoquant des changements physiologiques dans le tractus gastro-intestinal. Un souci important en matière de produits à libération modifiée est la possibilité que la nourriture puisse déclencher une libération soudaine et brutale de l'IPA conduisant à un cas de «libération massive».

Dans ces cas, l'objectif est de sélectionner un repas qui mettra à l'épreuve la robustesse de la nouvelle formulation générique vis-à-vis des effets prandiaux sur la biodisponibilité. Pour ce faire, un repas qui fournira une perturbation maximale du tractus gastro-intestinal par rapport à l'état à jeun doit être employé. Un repas test avec une haute teneur en matières grasses (environ 50% du contenu calorique du repas), et en calories (de 800 à 1000 calories environ) pour les études de bioéquivalence à un état non à jeun est recommandé.

Ce repas test devrait tirer respectivement environ 150, 250 et 500-600 calories de protéines, de glucides et de lipides. Un exemple de repas test ayant une haute teneur en matières grasses et en calories est le petit déjeuner qui suit : deux œufs frits dans du beurre, deux tranches de bacon, deux tranches de pain grillé avec du beurre, 120 grammes de pommes de terre rissolées et 240 millilitres de lait entier. La répartition calorique du repas test devrait être fournie dans le rapport d'étude.

Le repas du test doit être consommé dans un intervalle de 30 minutes avant l'administration du produit de médicament.

**Médicaments administrés en concomitance:** Les participants ne doivent pas prendre d'autres médicaments pendant une période appropriée avant et pendant l'étude et devraient s'abstenir d'absorber une nourriture et des boissons qui peuvent interagir avec les fonctions circulatoires, digestives, du foie ou rénales (par exemple les boissons alcoolisées ou des boissons contenant de la xanthine ou certains



jus de fruits). Dans le cas où l'administration de médicaments en concomitance est inévitable, et que d'autres médicaments soient administrés à un participant, par exemple pour traiter des effets indésirables tels que des maux de tête, l'utilisation doit être signalée (la dose et l'heure de l'administration) et les effets possibles sur les résultats de l'étude doivent être pris en compte. Dans de rares cas, l'utilisation d'une médication concomitante est nécessaire pour tous les participants pour des raisons d'innocuité et de tolérabilité (par exemple, l'administration d'antagonistes d'opioïdes ou d'anti-émétiques). Dans ce scénario, le risque d'une interaction potentielle ou d'interférences bioanalytiques affectant les résultats doit être pris en compte.

Les médicaments qui selon le RPC originel doivent être explicitement utilisés en combinaison avec un autre produit (par exemple, certains inhibiteurs de la protéase en association avec Ritonavir) peuvent être étudiés soit en tant que combinaison approuvée ou sans le produit devant être administré de façon concomitante.

**Posture et activité physique:** Puisque la biodisponibilité d'un fragment actif d'une forme posologique peut dépendre des temps de transit gastro-intestinaux et des flux sanguins régionaux, il peut être nécessaire de normaliser la posture et l'activité physique.

**Etudes de bioéquivalence de substances endogènes :** Dans les études de bioéquivalence de substances endogènes, les facteurs qui peuvent influencer sur les niveaux endogènes de base doivent être contrôlés si possible (par exemple, un contrôle strict de la prise de nourriture).

## 11.2. Conditions à jeun ou non à jeun

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 la RPC recommande la prise du médicament de référence sur un estomac vide ou sans que la prise de nourriture entre en compte, l'étude de bioéquivalence devra alors être réalisée dans des conditions à jeun. Pour les produits où la RPC recommande la prise du médicament de référence après avoir mangé, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée dans des conditions non à jeun.

Toutefois, pour les produits ayant des caractéristiques spécifiques de formulation (par exemple, des micro-émulsions ou des dispersions solides), des études de bioéquivalence réalisées aussi bien dans des conditions à jeun que non à jeun sont nécessaires, à moins que le produit ne doive être pris qu'à l'état de jeûne ou qu'à l'état nourri.

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.

Dans les études effectuées après une prise de nourriture, il est recommandé que la composition du repas soit selon le RPC du produit innovateur. Si aucune recommandation spécifique n'est faite dans le RPC du produit innovateur, le repas doit être riche en matières grasses (environ 50 pour cent de la teneur totale en calories du repas) et riche en calories (de 800 à 1000 kcal environ). Ce repas test doit dériver environ 150, 250, et 500 à 600 kcal de protéine, glucide et matières grasses, respectivement. La composition du repas doit être décrite en tenant compte de la teneur des protéines, des glucides et des matières grasses (indiquée en grammes et en pourcentage de valeur calorique et de valeur calorique relative).

## 11.3. Prélèvements d'échantillons et programme horaire de ces prélèvements

Dans des circonstances normales, le sang devrait être le fluide biologique prélevé pour mesurer les concentrations du médicament. Dans la plupart des cas, le médicament peut être mesuré dans le sérum ou le plasma. Cependant, dans certains cas, le sang total peut être plus approprié pour l'analyse.

### 11.3.1. Quand le sang est prélevé :

- a) Un nombre de prélèvements suffisant pour décrire adéquatement le profil de concentration plasmatique en fonction du temps doit être collecté. Le programme de prélèvement d'échantillons doit également couvrir la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps suffisamment longtemps pour fournir une estimation fiable du degré d'exposition qui est atteint si l'ASC (0-t) couvre au moins 80% de l'ASC (0-l). Cette période est d'environ trois demi-vies terminales du médicament. Cependant, il n'est pas nécessaire de prélever des échantillons pendant plus de 72 heures. La durée exacte de prélèvements d'échantillons dépend de la nature de l'IPA et de la fonction d'entrée de la forme posologique administrée.

- b) Les points de prélèvement devraient inclure un prélèvement pré-dose, au moins 1-2 points avant la  $C_{max}$ , 2 points autour de la  $C_{max}$  et 3-4 points au cours de la phase d'élimination. Par conséquent, au moins sept points d'échantillonnage seront nécessaires pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques nécessaires. Pour la plupart des médicaments le nombre d'échantillons nécessaire sera plus élevé pour compenser les différences d'absorption et de taux d'élimination entre participants, et donc de permettre une détermination précise de la concentration maximale de l'IPA dans le sang (la  $C_{max}$ ) et la vitesse d'élimination constante chez tous les participants.
- c) Le programme d'échantillonnage devrait inclure un échantillonnage fréquent autour du  $t_{max}$  estimé de manière à fournir une estimation fiable de l'exposition maximale. En particulier, le programme d'échantillonnage devrait être conçu pour éviter que la  $C_{max}$  soit le premier point de la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps.
- d) Au moins trois à quatre exemples doivent être obtenus au-dessus de la LQ au cours de la phase log-linéaire terminale pour estimer la  $K_{el}$  par des analyses de régression linéaire.
- e) L'ASC obtenue à 72 h (ASC (0-72 h)) peut être utilisée comme une alternative à l'ASC (0-t) pour comparer le degré d'exposition puisque la phase d'absorption a été couverte pendant 72 h pour les formulations à libération immédiate. Une période d'échantillonnage plus longue que 72 heures n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, quelque soit la demi-vie du médicament.
- f) L'heure exacte où les échantillons sont prélevés, ainsi que le temps écoulé par rapport à l'administration du médicament, doit être enregistrée.

Si les concentrations de médicament dans le sang sont trop faibles pour être détectés et qu'une quantité importante (> 40%) du médicament est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, alors l'urine peut servir de fluide biologique à échantillonner.

Dans les études à doses multiples, l'échantillon pré-dose doit être prélevé immédiatement avant (dans les 5 minutes) la prise de la dose et le dernier échantillon doit être prélevé dans les 10 minutes suivant l'heure nominale de l'intervalle de dosage pour assurer une détermination exacte de l'ASC (0 à  $\tau$ ).

Pour les substances endogènes, le programme d'échantillonnage doit permettre la caractérisation du profil de base endogène pour chaque participant à chaque période. Souvent, une base de référence est déterminée pour 2 ou 3 échantillons prélevés avant que les médicaments ne soient administrés. Dans d'autres cas, l'échantillonnage à intervalles réguliers tout au long des 1 ou 2 jour(s) avant l'administration peut être nécessaire afin de tenir compte des fluctuations de la valeur de référence endogène dues à des rythmes circadiens (voir article 12).

Les échantillons de sang devraient être traités et entreposés dans des conditions qui ont été prouvées comme n'occasionnant pas de dégradation des analytes. Ces conditions devraient être incluses dans le rapport de validation analytique (voir chapitre 13).

La méthode de prélèvements des échantillons doit être spécifiée dans le protocole de l'étude.

### 11.3.2. Quand l'urine est recueillie :

- a) Le volume de chaque échantillon doit être mesuré immédiatement après le prélèvement et inclus dans le rapport.
- b) L'urine doit être recueillie sur une longue période et généralement pas moins de trois fois la demi-vie d'élimination terminale, de sorte que la quantité excrétée à l'infini ( $A_{e\infty}$ ) peut être estimée. Toutefois, conformément aux recommandations sur l'échantillonnage de plasma, l'urine n'a pas besoin d'être collectée pendant plus de 72 h. Si le taux d'excrétion est déterminé, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible au cours de la phase d'absorption (voir également la section 12).
- c) Un nombre suffisant d'échantillons devraient être obtenus pour permettre une estimation de la vitesse et l'ampleur de l'excrétion rénale. Pour une étude de 24 heures, les heures d'échantillonnage de 0 à 2, de 2 à 4, de 4 à 8, de 8 à 12, et de 12 à 24 heures post-dose sont généralement appropriées.
- d) L'heure exacte où les échantillons sont prélevés, ainsi que le temps écoulé par rapport à l'administration du médicament, doit être enregistrée.

## 12. CARACTERISTIQUES DEVANT ETRE ETUDIEES

### 12.1. Les paramètres pharmacocinétiques

Les points de prélèvement doivent être choisis de telle sorte que la concentration plasmatique en fonction des profils de temps puisse être définie de façon adéquate, permettant de ce fait une estimation précise des paramètres concernés.

Les paramètres de biodisponibilité suivants doivent être évalués :

- a) L'ASCt, l'ASC<sub>0-72</sub>, la Cmax, le tmax de concentration plasmatique en fonction des profils de temps. Dans les études avec une période d'échantillonnage de 72 h, et où la concentration à 72 h est quantifiable, l'ASC (0-1) et la zone résiduelle n'ont pas besoin d'être déclarées ; il suffit de signaler l'ASC obtenue à 72 h, l'ASC (0-72 h). Les paramètres supplémentaires qui peuvent être signalés comprennent la vitesse terminale, l' $\lambda_z$ , le  $t_{1/2}$ , l'AUC0-t et la Cmax qui sont considérés comme étant les paramètres les plus pertinents pour l'évaluation de la bioéquivalence.
- b) L'ASC (0- $\tau$ ), la Cmax, ss, la Cmin, ss, le tmax, ss, la fluctuation (% PTF) et le swing (% Swing) pour les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate menées à l'état d'équilibre.
- c) L'Ae (0-t) et, le cas échéant, le Rmax, doivent être déterminés en utilisant les données des voies urinaires,
- d) Toute autre caractéristique justifiable
- e) La méthode d'estimation des valeurs de l'ASC doit être spécifiée.

Les méthodes de récupération individuelles doivent être utilisées pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques dans les études de bioéquivalence. L'utilisation de méthodes avec séparation pour l'estimation des paramètres n'est pas acceptable.

Au fur et à mesure que les mécanismes de libération des produits pharmaceutiques deviennent plus complexes, comme par exemple pour les produits à libération immédiate mais ayant une composante à libération modifiée, des paramètres supplémentaires, tels que des mesures partielles de l'ASC, peuvent être nécessaires pour assurer la bioéquivalence de deux produits.

### 12.2. Substance mère ou ses métabolites

#### Recommandations générales

Dans la plupart des cas, l'évaluation de la biodisponibilité et de la bioéquivalence sera basée sur des concentrations mesurées de la substance mère (par exemple de l'IPA), où la forme et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction de la courbe temps sont en général utilisées pour évaluer le taux et le degré d'absorption. La raison en est que la Cmax d'une substance mère est généralement plus sensible pour détecter des différences entre les formulations de la fréquence d'absorption que la Cmax d'un métabolite.

#### Pro-médicaments inactifs

La démonstration de la bioéquivalence de la substance mère est également recommandée pour les pro-médicaments inactifs. Le métabolite actif n'a pas besoin d'être mesuré. Cependant, certains pro-médicaments peuvent avoir de faibles concentrations plasmatiques et être éliminés rapidement, ce qui entraîne des difficultés à démontrer la bioéquivalence de la substance mère. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence pour le principal métabolite actif sans mesurer la substance mère. Dans le cadre de cette directive, une substance mère peut être considérée comme un pro-médicament inactif si elle n'a pas ou a une très faible contribution à l'efficacité clinique.

#### L'utilisation de données sur les métabolites comme substitut de la substance mère active

Dans certains cas, toutefois, les mesures d'un métabolite actif ou inactif peuvent être nécessaires à la place de la substance mère. Les cas où cela peut être nécessaire sont les suivants :

- a) Si la concentration de l'IPA est trop faible pour être mesurée avec précision dans la matrice biologique. Cela ne peut être envisagé que si le demandeur peut fournir une justification adéquate que la sensibilité de la méthode analytique pour la mesure de la substance mère ne peut pas être améliorée et qu'il n'est pas possible de mesurer de manière fiable la substance mère après l'administration d'une dose unique, en tenant aussi compte de la possibilité d'utiliser une dose unique plus élevée dans l'étude de bioéquivalence (voir aussi l'article 10). En raison de l'évolu-

tion récente de la méthodologie bioanalytique, il est rare que la substance mère ne puisse pas être mesurée avec exactitude et précision. Par conséquent, l'utilisation d'un métabolite en tant que substitut de la substance mère active n'est acceptable que dans des cas exceptionnels.

- b) Si la substance mère est instable dans la matrice biologique.
- c) Si la demi-vie de la molécule mère est trop courte, occasionnant une variabilité importante.

Une justification expliquant pourquoi la substance mère n'est pas mesurée doit être soumise par le demandeur et les déterminations de bioéquivalence basées sur les métabolites doivent être justifiées dans chaque cas.

### 12.3. Utilisation des données urinaires

L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme un substitut pour une concentration plasmatique peut être acceptable pour déterminer le degré d'exposition quand il n'est pas possible de mesurer de manière fiable le profil de concentration plasmatique en fonction du temps de la substance mère. Les points de prélèvement devraient être choisis de sorte que les profils cumulatifs d'excrétion urinaire puissent être définis de manière adéquate, ce qui permettra une estimation précise des paramètres concernés.

Cependant, l'utilisation de données urinaire doit être soigneusement justifiée lorsqu'elle est utilisée pour estimer l'exposition maximale. Si une C<sub>max</sub> plasmatique fiable peut être déterminée, elle devrait être combinée avec les données urinaires sur le degré de l'exposition pour l'évaluation de la bioéquivalence. Lors de l'utilisation des données urinaires, le demandeur doit présenter toutes données disponibles sur l'excrétion urinaire qui reflétera l'exposition plasmatique.

### 12.4. Substances endogènes

Si la substance analysée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement. L'administration de doses supra-thérapeutiques peut être prise en compte dans les études de bioéquivalence des médicaments endogènes, à condition que la dose soit bien tolérée, de sorte que les concentrations supplémentaires fournies par le traitement puissent être déterminées de manière fiable. Si une séparation de l'exposition suite à l'administration de différentes doses d'une substance endogène particulière n'a pas encore été établie, elle devrait être démontrée à ce point, soit par une étude pilote ou dans le cadre de l'étude pivot de bioéquivalence grâce à l'utilisation de différentes doses de la formulation de référence, afin garantir que la dose utilisée pour la comparaison de la bioéquivalence est sensible pour détecter les différences potentielles entre les formulations.

La méthode exacte pour la correction de base doit être spécifiée à l'avance et justifiée dans le protocole de l'étude. En général, la méthode soustractive classique de la correction de base, c'est à dire la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles pré-dose ou la soustraction de l'ASC endogène individuelle pré-dose, est préférée. Dans de rares cas où une augmentation substantielle par rapport aux niveaux endogènes de base est visible, la correction de base peut ne pas être nécessaire.

Dans les études de bioéquivalence avec des substances endogènes, il ne peut pas être évalué directement s'il y a des produits résiduels, aussi des précautions supplémentaires doivent être prises pour veiller à ce que la période d'élimination est d'une durée suffisante.

### 12.5. Chiralité

Des mesures des énantiomères individuels dans les études BE sont recommandées uniquement lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies, sinon la mesure de racémate en utilisant un test achiral est recommandée.

- a) Les énantiomères présentent des caractéristiques pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques différentes ;
- b) L'activité d'efficacité / d'innocuité primaire est principalement due à l'énantiomère mineur ;
- c) L'absorption non-linéaire est présente pour au moins l'un des énantiomères (elle sera démontrée par un changement dans le rapport de concentration de l'énantiomère suite à des changements dans la vitesse d'administration de médicament).

Les énantiomères individuels devraient également être mesurés si les conditions ci-dessus sont remplies ou ne sont pas connues. Si un énantiomère est pharmacologiquement actif et l'autre est inactif ou a une faible contribution à l'activité, il est suffisant de démontrer la bioéquivalence pour l'énantiomère actif.

## 13. BIOANALYSE

La partie bioanalytique des tests de bioéquivalence devrait être menée conformément aux principes applicables de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de BPF.

Les méthodes bioanalytiques utilisées pour déterminer la fraction active et/ou son ou ses produit(s) métaboliques dans le plasma, le sérum, le sang ou l'urine, ou de toute autre matrice appropriée, doivent être bien caractérisées, et entièrement validées et documentées pour fournir des résultats fiables qui peuvent être interprétés de façon satisfaisante. Dans le cadre de l'étude la validation devrait être effectuée en utilisant des échantillons de contrôle de la qualité pour chaque série d'analyses.

Les principes et les procédures de méthode de validation bioanalytique et d'analyse des échantillons de l'étude décrits dans une directive mise à jour de l'EMA ou de la FDA doivent être employés.

Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui est essentielle pour assurer l'acceptabilité de la performance et la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes : la sélectivité, la limite inférieure de quantification, la fonction de réaction et la plage d'étalonnage (performance de la courbe d'étalonnage), l'exactitude, la précision, les effets de la matrice, la stabilité du ou des analyte(s) dans la matrice biologique, la stabilité du ou des analyte(s) et de l'étalon interne dans les solutions stockées et en utilisation, et dans des extraits pendant la totalité de la période d'entreposage et des conditions de traitement.

En général :

- La méthode analytique doit être en mesure de différencier le ou les analyte(s) qui représente(nt) un intérêt, et s'il est utilisé, l'étalon interne (IS) des composants endogènes dans la matrice ou d'autres composants de l'échantillon ;
- La limite inférieure de quantification (LIQ), étant la concentration la plus faible de l'analyte dans un échantillon, devrait être estimée de manière à prouver que l'analyte à cette concentration peut être quantifié de façon fiable, avec une exactitude et une précision acceptable. La limite inférieure de quantification devrait être 1/20 de la C<sub>max</sub> ou moins, car les concentrations pré-doses doivent être détectables à 5% de la C<sub>max</sub> ou moins (voir Section 14.2 Effets de report).
- La réaction de l'instrument par rapport à la concentration des analytes doit être connue et doit être évaluée sur une plage de concentration spécifiée. Une courbe d'étalonnage doit être générée pour chaque analyte dans chaque série d'analyse, et cette courbe doit être utilisée pour calculer la concentration de l'analyte dans les échantillons inconnus dans la série. La courbe d'étalonnage doit être préparée dans la même matrice que la matrice des échantillons destinés aux participants en enrichissant la matrice blanche avec des concentrations connues de l'analyte. Une courbe d'étalonnage doit être composée d'un échantillon à blanc, d'un échantillon nul et de 6 à 8 échantillons non nuls couvrant la plage prévue ;
- L'exactitude et la précision intra-cycles et inter-cycles doivent être évaluées sur des échantillons enrichis avec des quantités connues de l'analyte, sur des échantillons du contrôle de la qualité (CQ), à un minimum de trois concentrations différentes ;
- Les effets de matrice devraient être étudiés en utilisant des méthodes de spectrométrie de masse ;
- La stabilité de l'analyte dans la solution mère et dans la matrice doit être prouvée en couvrant chaque étape de la préparation des échantillons et de l'analyse des échantillons, ainsi que les conditions d'entreposage utilisées ;
- Lorsque plus d'un analyte est présent dans les échantillons des participants, la stabilité des analytes dans la matrice doit être mise en évidence en présence d'autres analytes ;
- Dans le cas où des modifications sont apportées à une méthode analytique qui a déjà été validée, une validation complète peut ne pas être nécessaire, en fonction de la nature des modifications mises en œuvre. Une validation partielle peut être acceptable ;
- Une validation croisée est nécessaire dans les cas où les données sont obtenues à partir de méthodes différentes au cours d'une même étude et d'une étude à l'autre, ou lorsque les données sont obtenues par une étude de différents laboratoires, appliquant la même méthode ;

- L'analyse des échantillons des participants devrait normalement être réalisée après validation complète de la méthode analytique. Avant le début de l'analyse des échantillons des participants la performance de la méthode bioanalytique doit avoir été vérifiée ;
- Les raisons pour un contre-essai, une réinjection et une réinsertion des échantillons de l'étude doivent être prédéfinies dans le protocole de l'étude (et / ou POS) avant le début effectif de l'analyse des échantillons. Normalement la ré-analyse (le contre-essai), la réinjection ou la réinsertion des échantillons de participants pour une raison pharmacocinétique n'est pas acceptable. Ceci est particulièrement important pour les études de bioéquivalence, car cela peut fausser les résultats d'une telle étude.
- Il est recommandé d'évaluer l'exactitude des échantillons par une nouvelle analyse des échantillons des participants par des séries séparées de délais différents ;
- Il est recommandé que tous les échantillons provenant d'un participant (à toutes les périodes) doivent être analysés avec la même série d'analyses, si possible.
- L'analyse des échantillons doit être effectuée sans information sur le traitement.

Les procédures de validation, la méthodologie et les critères d'acceptation doivent être précisées dans le protocole analytique et / ou les POS. Toutes les expériences utilisées pour appuyer les affirmations de conclusions sur la validité de la méthode doivent être décrites dans le rapport de validation de la méthode. L'objectif principal de la méthode de validation est de démontrer la fiabilité d'une méthode particulière pour la détermination quantitative du ou des analyte(s) dans une matrice biologique spécifique. La validation devrait dès lors porter sur les caractéristiques suivantes de l'analyse :

- a) La stabilité des solutions mères.
- b) La stabilité du ou des analyte(s) dans la matrice biologique, dans les conditions de traitement et pendant toute la période d'entreposage.
- c) La spécificité.
- d) L'exactitude.
- e) La précision.
- f) Les limites de détection et de quantification.
- g) La fonction de réaction et la plage d'étalonnage (courbe d'étalonnage de performance).
- h) La robustesse.
- i) Les effets de matrice

Toutes les procédures doivent être effectuées conformément aux procédures opératoires standard (POS) pré-établies.

Toutes les procédures et formules pertinentes utilisées pour valider la méthode de bioanalytique doivent être soumises et traitées.

Les résultats de détermination des échantillons des participants doivent être inclus dans le rapport analytique, conjointement avec les résultats des échantillons d'étalonnage et de contrôle de la qualité, de la répétition des analyses, des réinjections et réinsertion (le cas échéant) et d'un nombre représentatif des chromatogrammes des échantillons.

## **14. ANALYSE DES DONNÉES**

La principale préoccupation de l'évaluation de la bioéquivalence est de quantifier la différence de bio-disponibilité entre les produits test et de référence, et de démontrer que toute différence cliniquement importante est peu probable. Dans les études de bioéquivalence, les paramètres pharmacocinétiques ne devraient en général pas être ajustés en fonction des différences de teneur du lot test et de référence. Toutefois, dans des cas exceptionnels où un lot de référence ayant une teneur testable s'écartant de moins de 5% de celle du produit test ne peut être trouvé (voir section 9), une correction de la teneur pourrait être acceptée. Si une correction de la teneur doit être effectuée, cela devrait être spécifié au préalable dans le protocole et justifié par l'inclusion dans le protocole des résultats des produits test et des produits de référence.

## Responsabilisation des participants

Idéalement, tous les participants traités doivent être inclus dans l'analyse statistique. Cependant, les participants à un essai croisé qui ne fournissent pas des données évaluables aussi bien pour produits de test et de référence (ou qui ne parviennent pas à fournir des données évaluables pour la période unique dans un essai à groupes parallèles) ne devraient pas être inclus.

Les données de tous les participants traités doivent être considérées de manière égale. Il n'est pas acceptable d'avoir un protocole qui précise que des participants «de rechange» seront inclus dans l'analyse si nécessaire pour remplacer d'autres participants qui auront été exclus. Il devrait être prévu que tous les participants traités soient inclus dans l'analyse, même s'il n'y a pas d'abandon.

## Les motifs d'exclusion

Une évaluation objective des résultats d'études randomisées nécessite que tous les participants soient respectés et traités selon les mêmes règles. Ces règles devraient être indépendantes du traitement ou du résultat. En conséquence, la décision d'exclure un participant de l'analyse statistique doit être faite avant la bioanalyse.

En principe, tout motif d'exclusion est valable pour autant qu'il est spécifié dans le protocole et que la décision de l'exclusion soit prise avant la bioanalyse. Cependant l'exclusion de données devrait être évitée, car la puissance de l'étude sera réduite et un minimum de 12 participants évaluables est requis.

Des exemples de raisons pour l'exclusion des résultats d'un participant pour une période donnée sont des effets tels que des vomissements et diarrhée, qui pourraient rendre le profil de concentration plasmatique en fonction du temps non fiable. Dans des cas exceptionnels, l'utilisation d'une médication concomitante pourrait être une raison pour exclure un participant.

Les raisons permettant l'exclusion doivent être spécifiées au préalable dans le protocole. Si l'un de ces effets se produit, il convient de le noter au cours de l'étude dans les formulaires d'exposé des cas (FEC). L'exclusion de participants en fonction de ces critères préétablis doit être clairement décrite et listée dans le rapport d'étude.

L'exclusion de données ne peut pas être acceptée sur la base de l'analyse statistique ou pour des raisons pharmacocinétiques seules, car il est impossible de distinguer les effets de la formulation d'autres effets influençant la pharmacocinétique.

Les exceptions à cette règle sont :

- 1) Un participant n'ayant pas de concentrations mesurables ou n'ayant que de très faibles concentrations plasmatiques pour le produit médicamenteux de référence. Un participant est considéré comme ayant de très faibles concentrations plasmatiques si son ASC est inférieure à 5% à la moyenne géométrique de l'ASC du médicament de référence (qui devrait être calculée sans l'inclusion des données de ce participant). L'exclusion des données pour cette raison ne sera acceptée que dans des cas exceptionnels et peut remettre en question la validité de l'essai.
- 2) Les participants ayant des concentrations de référence non-nulles > 5% de la C<sub>max</sub>. Ces données devraient être exclues du calcul de la bioéquivalence (voir effets de report ci-dessous).

Les exceptions ci-dessus peuvent être le résultat, pour des formulations à libération immédiate, soit d'une non-conformité des participants soit d'une période d'élimination insuffisante, respectivement, et devraient autant que possible être évitées en vérifiant la bouche des participants après la prise du médicament étudiée pour s'assurer que les participants ont avalé le médicament étudié et en concevant une étude avec une période d'élimination suffisante. Les échantillons des participants exclus de l'analyse statistique doivent malgré tout être analysés et les résultats listés (voir Présentation des données ci-dessous).

Comme indiqué dans l'article 11, l'ASC (0-t) doit couvrir au moins 80% de l'ASC (0-l). Les participants ne devraient pas être exclus de l'analyse statistique si l'ASC (0-t) couvre moins de 80% de l'ASC (0-l), mais si la proportion est inférieure à 80% dans plus de 20% des observations, alors il peut être nécessaire de discuter de la validité de l'étude. Ceci ne s'applique pas si la période d'échantillonnage est de 72 h ou plus et si une ASC (0-72 h) est utilisée à la place de l'ASC (0-t).

### 14.1. Analyse statistique

La méthode statistique pour tester la biodisponibilité relative (c'est à dire la bioéquivalence moyenne) est basée sur l'intervalle de confiance de 90% pour le rapport des moyennes géométriques de la popu-

lation (de test / de référence) pour les paramètres étudiés. Cette méthode est équivalente à deux tests unilatéraux avec l'hypothèse nulle de bioéquivalence au niveau de signification de 5%.

Tous les paramètres pharmacocinétiques dépendants de la concentration (par exemple l'ASC et la C<sub>max</sub>) doivent être transformés en log à l'aide soit des logarithmes de base 10 ou des logarithmes naturels. Le choix de logarithmes décimaux ou naturels doit être cohérent et doit être indiqué dans le rapport d'étude. Les paramètres pharmacocinétiques issus dérivés des mesures de la concentration, par exemple l'ASC<sub>t</sub>, l'ASC<sub>t</sub>, ASC<sub>∞</sub> et C<sub>max</sub> doivent être analysés en utilisant une analyse de la variance (ANOVA). Les données de ces paramètres doivent être transformées avant l'analyse en utilisant une transformation logarithmique. Un intervalle de confiance pour la différence entre les formulations à l'échelle transformées en log est obtenu à partir du modèle d'ANOVA. Cet intervalle de confiance est ensuite reconverti pour obtenir l'intervalle de confiance souhaité pour le rapport à l'échelle d'origine. Une analyse non paramétrique n'est pas acceptable.

Le modèle précis devant être utilisé pour l'analyse doit être spécifié au préalable dans le protocole. L'analyse statistique doit prendre en compte les sources de variation qui peuvent être raisonnablement supposées comme ayant un effet sur la variable réponse. Les termes devant être utilisés dans le modèle ANOVA sont généralement la séquence, les participants dans la séquence, la période et la formulation. Les effets fixes, plutôt que les effets aléatoires, doivent être utilisés pour tous les termes.

L'approche générale est de construire un intervalle de confiance de 90% pour la quantité uT-ur et de parvenir à une conclusion d'équivalence pharmacocinétique si cet intervalle de confiance est dans les limites définies. La nature des intervalles de confiance paramétriques signifie que cela équivaut à la réalisation de deux tests unilatéraux de l'hypothèse au seuil de signification de 5% (8,9). Les antilogs des limites de confiance obtenus constituent l'intervalle de confiance de 90% pour le rapport des moyennes géométriques entre le générique et les produits de référence.

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.

Si cela est approprié pour l'évaluation, la technique d'analyse de t<sub>max</sub> doit être non-paramétrique et doit être appliquée aux données non transformées.

En plus des intervalles de confiance appropriés de 90%, des statistiques sommaires telles que les moyennes géométriques et arithmétiques, SD et % RSD, ainsi que les plages des paramètres pharmacocinétiques (minimales et maximales), doivent être fournies.

#### 14.2. Effets résiduels

Un test sur les résidus n'est pas considéré comme pertinent et aucune décision concernant l'analyse (par exemple l'analyse de la première période seulement) ne doit être prise sur la base d'un tel test. Le potentiel de résidus peut être directement adressé par l'examen des concentrations plasmatiques de pré-traitement dans la période 2 (et au-delà le cas échéant).

Si certains participants pour lesquels la concentration pré-dose est supérieure à 5 pour cent de la valeur de la C<sub>max</sub> au cours de cette période, l'analyse statistique doit être effectuée en excluant les données de ce participant pour cette période. Dans un test de 2-période le participant sera éliminé de l'analyse. Le test ne sera plus considéré comme acceptable s'il reste moins de 12 participants évaluables après ces exclusions. Cette approche ne s'applique pas aux médicaments endogènes.

#### 14.3. Méthodologie à deux étapes

Dans certains cas, des informations fiables concernant la variabilité attendue dans les paramètres à estimer ne sont pas disponibles. Dans de telles situations, une conception de l'étude séquentielle en deux étapes peut être utilisée de telle sorte qu'une estimation précise de la variabilité puisse être déterminée dans la première phase de l'étude. Le nombre de participants employés dans la première étape est généralement basé sur l'estimation la plus probable de la variance intra-sujet avec quelques participants supplémentaires pour protéger contre les abandons. L'analyse effectuée à la fin de la première étape est traitée comme une analyse intermédiaire. Si la bioéquivalence est démontrée à ce stade, l'étude peut être achevée. Si la bioéquivalence n'est pas prouvée à la fin de la première étape, la deuxième étape est réalisée en utilisant un nombre approprié de participants supplémentaires, tel que déterminé, sur la base des estimations de la variance calculées à partir de la phase de données 1. A la fin de la deuxième étape, les résultats des deux groupes combinés sont utilisés dans l'analyse finale. Pour employer une conception à deux étages, des ajustements doivent être faits pour protéger le taux global d'erreur de type I et le maintenir à 5%. Pour ce faire, à la fois l'analyse intermédiaire et l'analyse finale doivent être menées à des niveaux ajustés de signification, avec les intervalles de confiance calculés



en utilisant la valeur ajustée. Il est recommandé que le même alpha soit employé pour les deux phases, ce qui donne un alpha de 0,0294 pour ce cas (10), cependant, la quantité alpha qui doit être consacrée au moment de l'analyse provisoire peut être fixée à la discrétion du concepteur de l'étude. Par exemple, la première étape peut être conçue comme une analyse où aucun alpha n'est consacrée à l'analyse provisoire puisque l'objectif de l'analyse provisoire est d'obtenir des informations sur la différence de l'estimation ponctuelle et sur la variabilité, et où tout le alpha est consacré à l'analyse finale à l'intervalle classique de confiance de 90%. Dans ce cas, aucun test vis-à-vis des critères d'acceptation ne sera fait lors de l'analyse provisoire et la bioéquivalence ne peut être prouvée à ce point. Le plan statistique proposé doit être clairement défini dans le protocole de l'étude, y compris le niveau de signification ajusté qui doit être utilisé lors de chaque analyse.

Un facteur de phase devrait être inclus dans le modèle ANOVA pour l'analyse finale des données combinées provenant des deux étapes.

Cette approche peut être utilisée à la fois dans les conceptions d'études croisées et parallèles.

#### **14.4. Amplitude acceptable des paramètres pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques devant être testés, la procédure pour les tests et les amplitudes acceptables doivent être définis au préalable dans le protocole. Les données périphériques doivent être signalées et des explications appropriées devraient être fournies.

##### **14.4.1. Etudes à dose unique**

Dans les études dont le but est de déterminer la bioéquivalence après une dose unique, les paramètres à analyser sont l'ASC (0-t), ou, le cas échéant, l'ASC (0-72 h), et la C<sub>max</sub>. Dans les études à dose unique visant à déterminer la bioéquivalence moyenne, les critères d'acceptation pour les principaux paramètres de bioéquivalence sont les suivants :

##### **Rapport ASC<sub>t</sub>**

L'intervalle de confiance de 90% pour le rapport du produit test ou de référence devrait se situer dans un intervalle d'acceptation de 80.00 à 125.00%.

##### **Rapport C<sub>max</sub>**

L'intervalle de confiance de 90% pour le rapport du produit test et de référence devrait se situer dans un intervalle d'acceptation de 80.00 à 125.00%, calculé à partir des données transformées en log.

Dans certains cas, par exemple dans le cas d'un IPA très variable, un intervalle plus large ou une autre mesure appropriée peut être acceptable, mais cela devrait être précisé a priori et justifié dans le protocole. Veuillez vous reporter à la section 14.4.5 pour obtenir des informations sur une approche pour prouver la bioéquivalence lorsque le paramètre C<sub>max</sub> de variabilité intra-sujet est élevé.

Pour être dans les limites de l'intervalle d'acceptation, la limite inférieure devrait être  $\geq 80.00\%$ , arrondie à deux décimales, et la limite supérieure devrait être  $\leq 125.00\%$ , arrondie à deux décimales.

##### **Différence T<sub>max</sub>**

L'évaluation statistique des t<sub>max</sub> n'a de sens que s'il existe une demande cliniquement pertinente pour un démarrage rapide de l'action ou s'il y a des préoccupations au sujet des effets secondaires négatifs. Dans un tel cas, une comparaison des données de la médiane et de la plage de mesures pour chaque produit devrait être entreprise.

Pour les autres paramètres pharmacocinétiques, les mêmes considérations que celles décrites ci-dessus s'appliquent.

##### **14.4.2. Etudes à l'état d'équilibre**

##### **Formes pharmaceutiques à libération immédiate**

Les critères d'acceptation pour le paramètre pharmacocinétique de l'ASC<sub>0-T</sub> et la C<sub>max</sub>, ss sont les mêmes que pour les études à dose unique.

##### **Formes pharmaceutiques à libération contrôlée ou modifiée**

Les critères d'acceptation sont les suivants :

- **Rapport ASC<sub>∞</sub>**

L'intervalle de confiance de 90% pour le rapport du produit test ou de référence devrait se situer dans un intervalle d'acceptation de 80.00 à 125.00%.

- **Cmax (ss)**

L'intervalle de confiance de 90% pour le rapport produit test et de référence devrait se situer dans l'intervalle d'acceptation de 80.00 à 125.00%, calculé à partir des données transformées en log.

#### 14.4.3. Analyse urinaire

Dans les rares cas où des données urinaires ont été utilisées, l'Ae (0-t) doit être analysée en utilisant le même intervalle d'acceptation que celui indiqué ci-dessus pour l'ASC (0-t). La Rmax doit être analysée en utilisant le même intervalle d'acceptation que celui de la Cmax.

#### 14.4.4. Médicaments ayant un indice thérapeutique étroit

Dans les cas spécifiques de produits ayant un indice thérapeutique étroit, l'intervalle d'acceptation pour l'ASC doit être réduit de 90.00 à 111.11%. Lorsque la Cmax est d'une importance particulière pour l'innocuité, l'efficacité ou le contrôle de la concentration de médicament, l'intervalle d'acceptation de 90.00 à 111.11% devrait également être appliqué pour ce paramètre. Il n'est pas possible de définir un ensemble de critères pour classer les médicaments comme médicaments ayant un index thérapeutique étroit (NTID) et cela doit être décidé au cas par cas en se fondant sur des considérations cliniques si une substance active est un NTID.

#### 14.4.5. Médicaments ou produits pharmaceutiques à haute variabilité

Les médicaments ayant une variabilité intra-sujet d'un paramètre supérieur à 30% sont des médicaments à haute variabilité (HvdP). Si un demandeur soupçonne qu'un médicament puisse être considéré comme ayant une haute variabilité dans son taux et / ou son degré d'absorption, une étude croisée peut être répétée.

Les HvdP pour lesquels une différence plus large de la Cmax est considérée comme cliniquement non appropriée sur la base d'une justification clinique solide peuvent être évalués avec une plage d'acceptation plus large. Si c'est le cas, les critères d'acceptation pour la Cmax peuvent être élargis à un maximum de 69.84 à 143.19%. Pour que l'intervalle d'acceptation puisse être élargi, l'étude de bioéquivalence doit être d'une conception répétée, où il a été démontré que la variabilité intra-sujet de la Cmax du produit de référence dans l'étude est > 30%. Le demandeur doit justifier que la variabilité intra-sujet calculée est une estimation fiable et qu'il ne s'agit pas du résultat de valeurs aberrantes. La demande pour l'élargissement d'un intervalle doit être spécifiée de manière prospective dans le protocole.

La mesure de l'élargissement est définie sur la base de la variabilité intra-sujet remarquée dans l'étude de bioéquivalence quand une échelle de bioéquivalence moyenne élargie en fonction de  $[U, L] = \exp[\pm k \cdot \text{SWR}]$  est utilisée, où U est la limite supérieure de la plage d'acceptation, L est la limite inférieure de la plage d'acceptation, k est la constante de réglementation de 0,760 et SWR est l'écart-type des valeurs intra-sujet transformées en log de la Cmax du produit de référence. Le tableau ci-dessous donne des exemples de la façon dont les différents niveaux de variabilité permettent des limites d'acceptabilité différentes quand cette méthodologie est utilisée.

CV intra-sujet (%)*	Limite inférieure	Limite supérieure
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥ 50	69,84	143,19

\*CV (%) =  $100 \sqrt{e^{\text{SWR}^2} - 1}$

Le ratio des moyennes géométriques (RMG) devrait se situer dans la plage d'acceptation conventionnelle de 80.00 à 125.00%.

La possibilité d'élargir les critères d'acceptation en fonction de la haute variabilité intra-sujet ne s'applique pas à l'ASC dont la plage d'acceptation doit rester à 80.00 à 125,00%, indépendamment de la variabilité.

Il est acceptable d'appliquer soit un modèle croisé à 3 ou à 4 permutations au cours de la reproduction de l'étude de conception.

## **15. RAPPORT D'ÉTUDE**

Le rapport d'une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence devrait fournir la documentation complète de son protocole, de sa conduite et de son évaluation, en se conformant aux BPC, BPL et BPF. Il doit être rédigé en conformité avec les directives E3 de l'ICH E3 et doit être signé par l'investigateur(s) principal.

### **15.1. Rapport clinique**

En plus du protocole, la section clinique du rapport d'étude de bioéquivalence doit comprendre les éléments suivants :

- a) Une déclaration indiquant l'indépendance du comité d'éthique.
- b) Une preuve documentée de l'approbation éthique de l'étude.
- c) Une liste complète des membres du comité d'éthique, leurs qualifications et leurs affiliations.
- d) Les noms et les affiliations de tous les investigateurs(s), le site de l'étude et la période de son exécution. Les certificats de vérifications (audit), s'il y en a, doivent être inclus dans le rapport.
- e) Le nom, la composition, la taille de lot, le numéro de lot, la date de fabrication et, si possible, la date d'expiration du ou des produit(s) testé(s).
- f) le nom, la concentration, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat du produit de référence. Le rapport de l'étude doit inclure la preuve que le choix du médicament de référence est acceptable dans les pays de la SADC ou par les autorités réglementaires respectives
- g) Les certificats d'analyse des lots de produit de référence et de produit test utilisés dans l'étude devraient être inclus dans une annexe attachée au rapport d'étude.
- h) Les profils de dissolution comparatifs du produit test et de référence en conformité avec les exigences de dissolution (voir chapitre 19).
- i) Les Certificat d'analyse (CA) de l'IPA utilisé dans la Bio-Batch du produit test.
- j) Un résumé des effets indésirables, accompagné par une discussion sur l'influence de ces effets sur les résultats de l'étude.
- k) Un résumé des déviations au protocole (des échantillonnages ou non), accompagné par une discussion sur l'influence de ces effets indésirables sur le résultat de l'étude.
- l) Les participants qui abandonnent ou sont retirés de l'étude doivent être identifiés et leur retrait entièrement documenté et pris en compte.

Le demandeur doit présenter une déclaration signée confirmant que le produit test a la même composition quantitative et est fabriqué avec le même procédé que celui soumis à l'autorisation. Une confirmation que le produit test est déjà prêt pour la production devrait être soumise.

### **15.2. Rapport analytique**

La partie analytique du rapport de bioéquivalence devrait inclure les éléments suivants clairement présentés :

- a) Le rapport de validation analytique complet.
- b) Toutes les données individuelles de concentration des participants.
- c) Les données d'étalonnage, à savoir les données brutes et les concentrations calculées à rebours pour les normes, ainsi que les paramètres de la courbe d'étalonnage, pour l'ensemble de l'étude.
- d) Des échantillons de contrôle de la qualité pour l'ensemble de l'étude.
- e) Les chromatogrammes des séries d'analyses pour 20% des participants (ou un minimum de 4 participants), y compris les chromatogrammes des normes connexes et des échantillons de contrôle de la qualité.

- f) Un résumé des écarts au protocole, qui devrait être accompagné d'une discussion sur l'influence de ces écarts sur les résultats de l'étude. Les écarts par rapport au protocole doivent être justifiés.

### 15.3. Rapport pharmacocinétique et statistique

La section pharmacocinétique et statistique du rapport de bioéquivalence devrait comprendre les éléments suivants, qui doivent être clairement présentés :

- a) Toutes les concentrations plasmatiques individuelles versus les profils de temps présentées sur une échelle linéaire / linéaire ainsi que log / linéaire (ou, le cas échéant, les données cumulées de l'excrétion urinaire présentées sur une échelle linéaire / linéaire).
- b) Des données suffisamment détaillées pour permettre une répétition de l'analyse pharmacocinétique et statistique, par exemple des données sur les temps réels de prélèvements sanguins, les concentrations de médicament, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque participant dans chaque période et le régime de la randomisation devraient être disponibles dans un format électronique approprié (par exemple, des fichiers de format texte séparés par une virgule et délimités par un espace ou de format Excel) fournies sur demande.
- c) La ou les méthode(s) et les programmes utilisés pour calculer les paramètres pharmacocinétiques à partir des données brutes.
- d) Une analyse de la variance détaillée et / ou une analyse non-paramétrique, les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance correspondants pour chaque paramètre important.
- e) Un résumé des données pharmacocinétiques et statistiques sous forme de tableau.
- f) Le rapport statistique doit contenir suffisamment de détails pour permettre à l'analyse statistique d'être répétée, par exemple les données individuelles démographiques, le schéma de randomisation, la concentration de chaque participant par rapport à des données de temps, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque participant, les statistiques descriptives des paramètres pharmacocinétiques pour chaque formulation et période.

### 15.4. Assurance de la qualité (AQ)

- a) Une déclaration signée de l'Assurance Qualité, confirmant que la publication du document doit accompagner le rapport d'étude.
- b) Une déclaration doit être faite par le demandeur indiquant si le ou les site(s) (clinique et analytique) où l'étude a été réalisée ont été soumis à une audit avant le commencement de l'étude pour déterminer son / leur statut de BPC et de BPL et / ou de conditions BPF. Tous les certificats d'audit doivent indiquer clairement la date de la vérification et le ou les nom(s), adresse(s) et qualifications du ou des auditeur(s).
- c) Le demandeur doit présenter un certificat d'un observateur indépendant de la partie clinique de l'étude. Ce certificat doit indiquer clairement la date de l'observation, ainsi que le nom, l'adresse et les qualifications de l'observateur, et doit être inclus dans le rapport d'étude.
- d) La preuve de l'inspection clinique et bioanalytique par des organismes réglementaires tels que ceux de l'ICH, de la PIC / s, de la SADC ou de l'OMS devrait être fournie.

## 16. EXIGENCES DE BIODISPONIBILITE ET DE BIOEQUIVALENCE

Bien que cette directive concerne les formulations à libération immédiate, cette section fournit des recommandations générales concernant les exigences relatives aux données de bioéquivalence pour les autres types de formulations et pour certains types spécifiques de formulations à libération immédiate.

Lorsque le produit test contient un sel, ester, éther, isomère, mélange d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active différents de ceux du médicament de référence, la bioéquivalence doit être démontrée dans des études in vivo de bioéquivalence. Toutefois, lorsque la substance active dans les produits de test et de référence est identique (ou si elle contient des sels ayant des propriétés similaires à celles définies dans la section 19.1.1), les études in vivo de bioéquivalence peuvent dans certains cas ne pas être nécessaires, comme indiqué ci-dessous et dans la section 19.

## 16.1. Médicaments administrés par voie orale ayant une action systémique

Pour les formes posologiques telles que les comprimés, les gélules et les suspensions orales, les études de bioéquivalence sont exigées, sauf si une dispense est applicable (voir l'article 19).

### 16.1.1. Comprimés orodispersibles

Un comprimé orodispersible (ODT) est formulé pour se disperser rapidement dans la bouche. Le placement dans la bouche et le temps de contact peuvent être très importants dans les cas où la substance active est également dissoute dans la bouche et peut être absorbée directement par la muqueuse buccale. En fonction de la formulation, l'ingestion par exemple de la substance d'enrobage et l'absorption ultérieure dans l'appareil gastro-intestinal va également se produire. Si l'on peut démontrer que la substance active n'est pas absorbée dans la cavité buccale, mais doit être avalée et absorbée via le tractus gastro-intestinal, il se peut alors qu'une dispense basée sur le SCB soit considérée pour le produit (voir chapitre 19). Si cela ne peut être démontré, la bioéquivalence doit être évaluée dans des études chez l'homme.

Si le produit ODT de test est une extension d'une autre formulation orale, une étude de 3 périodes est recommandée, afin d'évaluer l'administration du comprimé orodispersible à la fois avec et sans apport concomitant de fluide. Toutefois, si la bioéquivalence entre un ODT pris sans eau et une formulation de référence prise avec de l'eau est mise en évidence dans une étude de 2 périodes, la bioéquivalence des ODT pris avec de l'eau peut être présumée.

Si l'ODT est un générique ou produit hybride d'un médicament ODT de référence approuvé, les recommandations suivantes concernant la conception de l'étude s'appliquent :

- si le médicament de référence peut être pris avec ou sans eau, la bioéquivalence doit être démontrée sur prise sans eau, puisque cette condition ressemble le plus à l'utilisation prévue de la formulation. Ceci est particulièrement important si la substance peut être dissoute et partiellement absorbée dans la cavité buccale. Si la bioéquivalence est démontrée lorsque le médicament est pris sans eau, la bioéquivalence lorsqu'il est pris avec de l'eau peut être présumée.
- si le médicament de référence n'est pris que d'une seule manière (par exemple seulement avec de l'eau), la bioéquivalence doit être démontrée par rapport à cette manière (dans une conception croisée conventionnelle à deux permutations).
- si le médicament de référence n'est pris que d'une seule manière (par exemple seulement avec de l'eau), et que le produit de test peut avoir d'autres moyens d'administration (par exemple, sans eau), la méthode conventionnelle et la nouvelle méthode d'administration devraient être comparées avec la manière conventionnelle d'administration du produit de référence (plan d'études comportant 3 traitements, 3 périodes et 6 séquences).

Dans les études évaluant un ODT sans prise d'eau, il est recommandé de mouiller la bouche en avalant 20 ml d'eau juste avant l'application de l'ODT sur la langue. Il est recommandé de ne pas permettre la consommation de liquides dans l'heure suivant l'administration.

D'autres formulations orales telles que les comprimés ou les films buccaux, les comprimés sublinguaux et les comprimés à croquer peuvent être traitées d'une manière similaire à celle des ODT. Les études de bioéquivalence doivent être menées selon l'utilisation recommandée du produit.

### 16.1.2. Solutions

Une dispense de bioéquivalence peut être accordée pour des solutions orales, des élixirs, des sirops ou d'autres formes solubilisées contenant le ou les même IPA(s) dans la ou les même concentration(s) que le produit de référence, et ne contenant aucun ingrédient connu pouvant affecter de façon significative l'absorption de l'ingrédient médicamenteux. Toutefois, si les excipients peuvent affecter le transit gastro-intestinal (par exemple le sorbitol, le mannitol, etc.), l'absorption (par exemple, d'agents tensioactifs ou d'excipients qui peuvent affecter le transport des protéines), la solubilité in vivo (par exemple les co-solvants) ou la stabilité in vivo de la substance active, une étude de bioéquivalence doit être effectuée, à moins que les différences dans les quantités de ces excipients puissent être justifiées de manière adéquate en référence à d'autres données. Les mêmes exigences de similarité des excipients s'appliquent pour les solutions orales que pour des dispenses (voir l'article 19, section 19.1.2 sur les excipients).

Dans les cas où le produit de test est une solution orale, qui est destiné à être bioéquivalente à une autre forme posologique orale à libération immédiate, les études de bioéquivalence sont nécessaires.

### **16.1.3. Poudres pour reconstitution**

Pour les produits équivalents sur le plan pharmaceutique qui sont sous forme de poudres pour reconstitution en tant que solution, et que la solution résultante satisfait aux critères concernant les solutions comme indiqués dans la section 16.1.2 ou ceux des solutions parentérales comme indiqués dans la section 16.6, l'exonération des études in vivo peut être accordée.

### **16.1.4. Suspensions**

La bioéquivalence d'une suspension doit être traitée de la même façon que pour les solides à libération immédiate des formes posologiques orales.

### **16.1.5. Produits à libération immédiate - comprimés et gélules**

En général des études de bioéquivalence sont nécessaires. Les études de BE in vivo devraient être accompagnées par des profils de dissolution in vitro de toutes les concentrations de chaque produit. Des dispenses pour des études in vivo de biodisponibilité et de bioéquivalence pour des formes posologiques orales solides à libération immédiate, sur la base d'études comparatives de dissolution, peuvent être acceptables (voir l'article 19 et l'annexe I – Directives sur la dissolution).

### **16.1.6. Produits à libération modifiée**

Les produits à libération modifiée incluent les produits à libération différée et à libération prolongée (contrôlée). En général des études de bioéquivalence sont nécessaires. En plus des études requises pour les produits à libération immédiate, une étude sur les interactions alimentaires est nécessaire. Les études à doses multiples ne sont généralement pas recommandées.

Cela se manifesterait le plus probablement par une augmentation brusque et prématurée dans le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps. Par conséquent, des études de bioéquivalence pharmacocinétique menées dans des conditions à jeun et non à jeun sont nécessaires pour les produits pharmaceutiques à libération modifiée administrés par voie orale.

En raison de la nature plus complexe des produits à libération modifiée par rapport à des produits à libération immédiate, des données supplémentaires sont nécessaires pour assurer la bioéquivalence de deux produits à libération modifiée. Des facteurs tels que la nourriture, qui a une influence sur la biodisponibilité et, dans certains cas, la bioéquivalence pharmacocinétique du médicament, doivent être pris en considération. La présence de nourriture peut affecter les performances du produit aussi bien en influençant la libération de l'IPA de la formulation et en provoquant des changements physiologiques dans le tractus gastro-intestinal. A cet égard une préoccupation importante en ce qui concerne les produits à libération modifiée est la possibilité que la nourriture puisse déclencher une libération soudaine et brutale de l'IPA, causant une «libération massive». Cette libération massive se manifesterait probablement par une augmentation brusque et prématurée dans le profil de temps de la concentration plasmatique. Par conséquent, les études de bioéquivalence pharmacocinétique menées dans des conditions à jeun et non à jeun sont nécessaires pour les produits pharmaceutiques à libération modifiée administrés par voie orale.

Sauf des cas où des études à dose unique ne sont pas possibles pour des raisons telles que celles décrites dans la section 7.4 pour les doses uniques, des études croisées de bioéquivalence effectuées dans des conditions à jeun et après ingestion de nourriture comparant la concentration la plus forte du produit générique et du produit de référence doivent être effectuées pour démontrer la bioéquivalence. Des études à dose unique sont préférables aux études à doses multiples puisque les études à dose unique sont considérées comme fournissant une mesure plus sensible de la libération de l'IPA du produit pharmaceutique dans la circulation systémique. En plus des études à dose unique, des études à doses multiples peuvent être considérées comme nécessaires pour des formes de dosage à libération prolongée ayant une tendance à s'accumuler.

Le produit de référence dans cette étude devrait être un produit à libération modifiée équivalent pharmaceutiquement. Les critères de bioéquivalence pharmacocinétique des produits à libération modifiée sont essentiellement les mêmes que ceux des formes de dosage à libération conventionnelle, excepté que les critères d'acceptation devraient également être appliqués à la C<sub>min</sub> (C<sub>tau</sub>). Au fur et à mesure que les mécanismes de libération des produits pharmaceutiques deviennent plus complexes, comme par exemple pour les produits à libération immédiate mais ayant une composante à libération modifiée, des paramètres supplémentaires, tels que des mesures partielles de l'ASC, peuvent être nécessaires pour assurer la bioéquivalence de deux produits.

L'étude de bioéquivalence après ingestion de nourriture devrait être effectuée après l'administration d'un repas standardisé approprié à un moment précis (généralement pas plus de 30 minutes) avant de prendre le médicament. Un repas qui favorisera le plus grand changement dans les conditions du tractus GI par rapport à l'état de jeûne devrait être utilisé. Reportez-vous à la section 11.2 pour plus de recommandations sur le contenu du repas. La composition du repas doit prendre en considération les régimes alimentaires et coutumes locales. La composition et la répartition calorique du repas de test devraient être fournies dans le protocole de l'étude et rapport.

#### **16.2. Formes de dosage à libération modifiée par voie intramusculaire ou sous-cutanée**

Pour les suspensions ou des complexes ou tout autre type de matrice destinée à différer ou prolonger la libération de la substance active pour l'administration intramusculaire ou sous-cutanée, la démonstration de la bioéquivalence suit les règles pour les formulations à libération modifiée extra vasculaires, par exemple les formes de dosage par voie transdermique, comme indiquée dans la directive correspondante.

#### **16.3. Formes de dosage orales diverses**

Les produits pharmaceutiques à dissolution rapide, tels que les formes posologique buccales et sublinguales, doivent être testés pour la BD et/ ou la BE de la dissolution *in vitro* et *in vivo*. Il est également nécessaire d'évaluer la BD et/ou la BE *in vivo* des comprimés à croquer. Les comprimés à croquer (dans leurs ensembles) doivent être soumis à une dissolution *in vivo* parce que le patient, s'il ne le croque pas, pourrait les avaler. En général, les conditions de tests de dissolution *in vivo* pour les comprimés à croquer doivent être les mêmes que pour les comprimés qui ne sont pas à croquer et ayant le même ingrédient ou fraction active.

#### **16.4. Combinaisons à dose fixe (CDF)**

Les produits combinés devraient en général être évalués par rapport à la biodisponibilité et la bioéquivalence des substances actives soit pris séparément (dans le cas d'une nouvelle combinaison) ou soit en tant que combinaison existante. L'étude de cas d'une nouvelle association doit être conçue de manière à ce que la possibilité d'interaction d'un médicament avec un autre puisse être détectée. L'étude de bioéquivalence est nécessaire pour les produits combinés à dose fixe ayant une action systémique, où au moins un des IPA nécessite une étude *in vivo*. La possibilité de dispense pour un produit pharmaceutique d'association médicamenteuse à dose fixe est traitée à la section 19.1.3.

#### **16.5. Médicaments administrés par voie orale à action locale**

Généralement des études de BE ayant pour but d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité et / ou des études *in vitro* convenablement conçues et validées dans des études *in vitro* sont obligatoires. Lorsque ces études ne sont pas disponibles une justification doit être fournie.

#### **16.6. Solutions parentérales**

Le demandeur n'est pas tenu de présenter une étude de bioéquivalence si le produit doit être administré sous forme de solution aqueuse intraveineuse contenant le même IPA avec la même concentration que celle du produit actuellement approuvé. Toutefois, si l'un des excipients interagit avec la substance médicamenteuse (par exemple dans le cas d'une formation complexe), ou affecte par ailleurs la disposition de la substance médicamenteuse, une étude de bioéquivalence est nécessaire à moins que les deux produits contiennent les mêmes excipients dans une quantité très similaire et qu'il puisse être justifié de manière adéquate que toute différence de quantité ne modifie pas la pharmacocinétique de la substance active.

Dans le cas de voies parentérales autres que la voie intraveineuse, par exemple voie intramusculaire ou sous-cutanée, si le produit testé est du même type de solution (aqueuse) que le produit de référence et contient la même concentration du même IPA, et des excipients identiques ou comparables, alors des tests de bioéquivalence ne sont pas nécessaires, à la condition que la formulation ne contienne pas d'excipient(s) connus pour affecter de façon significative l'absorption du ou des ingrédient(s) actif(s). En outre, une étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire pour une solution aqueuse parentérale ayant des excipients comparables en quantités similaires, s'il peut être démontré que les excipients n'ont pas

d'impact sur la viscosité. Les mêmes principes s'appliquent pour des solutions huileuses parentérales, mais dans ce cas l'utilisation d'un véhicule huileux identique est essentielle. De même, une composition qualitative et quantitative similaire de l'agent tensio-actif est nécessaire dans le cas de solutions micellaires pour qu'une dispense concernant les études in vivo soit accordée, et la modification d'autres excipients doit être sérieusement examinée.

Pour toutes les autres solutions parentérales, des études de bioéquivalence sont nécessaires.

Pour les formes posologiques par voie intramusculaire, un suivi est requis tant que 80% de la  $ASC_{\infty}$  au moins n'a pas été couvert.

## 16.7. Formes pharmaceutiques liposomales, micellaires, et émulsionnables pour usage intraveineux

**Formulations liposomales** : Les problèmes pharmacocinétiques liés aux formulations liposomales pour l'administration iv nécessitent des considérations spéciales qui ne sont pas couvertes par la présente directive.

**Emulsions** : les émulsions ne peuvent en général pas être éligibles pour une dispense.

Cependant, les formulations émulsionnables peuvent être considérées comme éligibles pour une dispense dans les cas où :

- (a) le produit pharmaceutique n'est pas conçu pour contrôler la libération ou la disposition
- (b) la méthode et la vitesse d'administration sont les mêmes que celles du produit actuellement approuvé

Dans ces cas, la composition doit être qualitativement et quantitativement la même que celle de l'émulsion actuellement approuvée et des données satisfaisantes devraient être fournies pour démontrer que les caractéristiques physico-chimiques sont très similaires, y compris la répartition par taille de la phase lipidique dispersée, et devraient être appuyées par d'autres caractéristiques de l'émulsion considérées comme pertinentes, par exemple les propriétés de surface, telles que le potentiel zêta et les propriétés rhéologiques.

**Les lipides pour l'alimentation parentérale intraveineuse** peuvent être considérés comme éligibles pour une dispense si des données satisfaisantes sont fournies démontrant des caractéristiques physico-chimiques comparables. Les différences de composition peuvent être justifiées si on tient compte de la nature et de l'application thérapeutique de ces formes posologiques.

**Les formulations formant des micelles** : les solutions micellaires pour l'administration par voie intraveineuse peuvent être considérées comme des solutions «complexes» et donc normalement ne sont pas éligibles pour une dispense. Cependant, les formulations micellaires peuvent être considérées comme éligibles pour une dispense dans les cas où :

- (a) une dissolution rapide de la micelle pendant la dilution se produit et le produit médicamenteux n'est pas conçu pour contrôler la libération ou la disposition
- (b) la méthode et la vitesse d'administration sont les mêmes que celles du produit actuellement approuvé
- (c) les excipients n'affectent pas la disposition de la substance médicamenteuse.

Dans ces cas, la composition de l'infusion micellaire, immédiatement avant l'administration, devrait être qualitativement et quantitativement identique à celle actuellement approuvée et des données satisfaisantes doivent être fournies pour démontrer que les caractéristiques physico-chimiques sont similaires. Par exemple, la concentration micellaire critique, la capacité de solubilisation de la formulation (telle que la concentration maximale d'un additif), la substance active libre et liée et la taille des micelles.

Ceci s'applique également en cas de modifications mineures à la composition quantitative ou qualitative, à condition qu'aucun changement de quantité ou de type de tensioactifs ne soit effectué.

## 16.8. Produits topiques

### 16.8.1. Action locale

Pour les préparations topiques destinées à être appliquées sur la peau et le cuir chevelu contenant des corticostéroïdes, le test de vasoconstriction humaine (test de blanchiment) est recom-



mandé pour prouver la bioéquivalence. Des données validées visuellement et/ou chronométrées seront nécessaires.

Pour les formulations topiques autres que des solutions simples revendiquant une action bactériostatique, bactéricide, antiseptique et / ou antifongique, des données cliniques (l'efficacité clinique comparative) seront nécessaires. Des zones d'inhibition de croissance microbienne ne seront pas acceptées comme preuve d'efficacité. Des solutions simples, cependant, peuvent bénéficier d'une dispense sur la base de méthodes d'essai *in vitro* appropriées.

Des preuves de libération par la diffusion dans la membrane ne seront pas acceptées comme preuve de l'efficacité, à moins que des données démontrant une corrélation entre la libération à travers une membrane et l'efficacité clinique ne soient présentées.

Chaque fois que l'exposition systémique résultant de produits médicamenteux appliqués localement ou agissant localement comporte un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique devrait être mesurée.

Pour les produits pharmaceutiques qui ne sont pas sous forme de solution, qui sont à des fins non systémiques (par exemple par voie orale, nasale, oculaire, cutanée, rectale ou vaginale), et qui sont destinés à agir sans absorption systémique, alors l'équivalence est établie par le biais par exemple d'études comparatives cliniques ou pharmacodynamiques, d'études de disponibilité locale et / ou d'études *in vitro*. Dans certains cas, la mesure de la concentration de l'IPA peut encore être nécessaire pour des raisons d'innocuité, c'est à dire dans le but d'évaluer l'absorption systémique involontaire.

Une dispense de la nécessité de fournir des données d'équivalence peut être acceptable dans le cas de solutions, par exemple des collyres, des sprays nasaux ou des solutions cutanées, si le produit testé est du même type de solution (aqueuse ou huileuse), et contient la même concentration de la même substance active que le médicament actuellement approuvé. Des différences mineures dans la composition des excipients peuvent être acceptables si les propriétés pharmaceutiques concernées du produit testé et celles du produit de référence sont identiques ou essentiellement similaires. Toute différence qualitative ou quantitative dans les excipients doit être justifiée de façon satisfaisante par rapport à son influence sur l'équivalence thérapeutique. La méthode et le mode d'administration doivent également être les mêmes que ceux du médicament actuellement approuvé, sauf justification contraire.

Chaque fois que l'exposition systémique résultant de l'application ou l'action locale d'un produit médicamenteux comporte un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique devrait être mesurée. Il doit être démontré que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le produit testé que pour le produit de référence, c'est à dire que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 90% ne doit pas dépasser la limite d'acceptation de bioéquivalence supérieure 125.00.

#### **16.8.2. Produits gazeux**

Si le produit est un gaz pour inhalation, des études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires.

#### **16.8.3. Action systémique**

Pour les produits appliqués localement ayant une action systémique, par exemple, les produits transdermiques et les formulations rectales, une étude de bioéquivalence est toujours nécessaire. Une dispense peut être envisagée dans le cas d'une solution contenant une substance active à la même concentration que la solution approuvée et avec la même composition qualitative et quantitative des excipients (les conditions concernant les solutions orales peuvent s'appliquer dans ce cas).

### **16.9. Produits prévus pour d'autres voies d'administration**

Pour les produits à usage local (par exemple par voie orale, nasale, d'inhalation, oculaire, cutanée, rectale et vaginale) destinés à agir sans absorption systémique, l'approche pour déterminer la bioéquivalence fondée sur des mesures systémiques n'est pas applicable et des études cliniques pharmacodynamiques ou comparatives sont nécessaires. Cependant, des études pharmacocinétiques peuvent être nécessaires comme mesures de précaution.

## 16.10. Les variations ou modifications post-enregistrement

Pour tous les changements post-enregistrement qui exigent une preuve de l'efficacité en conformité aux directives sur les amendements à un enregistrement, les exigences de la présente directive seront applicables.

Si un produit a été reformulé à partir de la formulation initialement approuvée ou si la méthode de fabrication a été modifiée de telle manière à avoir une incidence possible sur la biodisponibilité, une étude *in vivo* de bioéquivalence est nécessaire, sauf justification contraire. Toute justification présentée doit être fondée sur des considérations générales, par exemple, celles en conformité avec l'article 19, ou si un niveau acceptable de corrélation *in vitro* / *in vivo* a été établi.

Dans les cas où la biodisponibilité du produit sous modification a été étudiée et un niveau acceptable A de corrélation entre les performances *in vivo* et la dissolution *in vitro* a été établi, les exigences pour la démonstration *in vivo* de bioéquivalence peuvent être annulées si le profil de dissolution *in vitro* du nouveau produit est similaire à celui du médicament déjà approuvé dans les mêmes conditions d'essai utilisées pour établir la corrélation (voir annexe I).

Lorsque des variations vis-à-vis d'un produit générique ou hybride sont effectuées, le médicament de comparaison pour l'étude de bioéquivalence devrait normalement être un lot actuel du médicament de référence. Si un médicament valide de référence n'est pas disponible sur le marché, des comparaisons par rapport à la formulation précédente (du produit générique ou hybride) peuvent être acceptées si elles sont justifiées. Pour les variations qui ne nécessitent pas une étude de bioéquivalence, les recommandations et les exigences énoncées dans les autres directives réglementaires publiées doivent être suivies.

## 17. ÉTUDES PHARMACODYNAMIQUES COMPARATIVES

Des études chez des volontaires sains ou des patients utilisant des mesures pharmacodynamiques peuvent être utilisées pour établir l'équivalence entre deux produits pharmaceutiques lorsque l'approche pharmacocinétique n'est pas réalisable. Les études pharmacodynamiques ne sont pas recommandées pour les produits pharmaceutiques administrés par voie orale et ayant une action systémique lorsque l'IPA est absorbé dans la circulation systémique et qu'une approche pharmacocinétique peut être utilisée pour évaluer l'exposition systémique et établir la bioéquivalence. La raison en est que la sensibilité pour détecter les différences entre produits en leur qualité biopharmaceutique, la libération et l'absorption de médicament est plus faible avec des points terminaux (end-points) pharmacodynamiques ou cliniques. Comme la courbe dose-effet pour des points terminaux pharmacodynamiques ou cliniques est généralement plus plate que celle de la relation entre la dose et les paramètres pharmacocinétiques, il est essentiel d'assurer la validité interne de l'étude en démontrant la sensibilité du test, c'est à dire la capacité de distinguer l'effet obtenu par des doses adjacentes (deux fois ou même quatre fois la différence de la dose), ce qui implique que l'administration de deux doses différentes d'au moins un des produits, de test ou de référence, et une comparaison statistique basée sur l'analyse dose-échelle (par exemple l'efficacité relative). Au contraire, si une analyse conventionnelle échelle-effet est réalisée, il est essentiel de réaliser la comparaison au niveau de la dose à laquelle l'effet dose est le plus fort, ce qui peut nécessiter une étude pilote préalablement effectuée pour permettre l'identification. En outre, la variabilité de mesures pharmacodynamiques est généralement supérieure que celle des mesures pharmacocinétiques. De plus, les mesures pharmacodynamiques font souvent l'objet d'effets placebo importants, ce qui augmente la variabilité et complique le modèle expérimental. Le résultat est souvent qu'un très grand nombre de patients devrait être enrôlé pour les études pharmacodynamiques pour atteindre une puissance statistique adéquate. Des études de bioéquivalence pharmacodynamiques peuvent devenir nécessaires si l'analyse quantitative de l'IPA et / ou du ou des métabolite(s) dans le plasma ou l'urine ne peut pas être effectuée avec une précision et une sensibilité suffisante ; ceci est toutefois très peu probable étant donné la technologie actuelle. En outre, des études d'équivalence pharmacodynamiques chez l'homme sont nécessaires si des mesures des concentrations de l'IPA ne peuvent pas être utilisées comme critères de substitution pour la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité d'un produit pharmaceutique particulier, tels que les produits pharmaceutiques destinés à agir localement. Cependant, les études locales de disponibilité basées sur des études pharmacocinétiques seules ou en combinaison avec des études de dissolution *in vitro* sont considérées comme des critères de substitution pour la démonstration de la qualité biopharmaceutique équivalente et libération sur le site d'action pur certains produits à action locale. De plus, des études de bioéquivalence pharmacocin-

tique sont cependant également nécessaires afin de démontrer une exposition systémique équivalente à des fins d'innocuité systémique.

Si des études pharmacodynamiques vont être utilisées, elles doivent être effectuées aussi rigoureusement que les études de bioéquivalence et les principes de BPC doivent être suivis (4).

Les conditions suivantes doivent être prises en compte lors de la planification, la réalisation et l'évaluation des résultats d'une étude visant à démontrer l'équivalence en mesurant les effets pharmacodynamiques du médicament :

- l'effet mesuré doit être un effet pharmacologique ou thérapeutique qui est pertinent avec les allégations d'efficacité et / ou d'innocuité ;
- la méthodologie doit être validée pour la précision, l'exactitude, la reproductibilité et la spécificité ;
- ni le produit de test, ni le produit de référence ne devrait produire un effet maximal au cours de l'étude, car il peut être impossible de détecter des différences entre des formulations administrées à des doses donnant des effets maximums ou quasi maximums. Une enquête sur les relations dose-réponse peut être une partie nécessaire de la conception ;
- les effets, pour pouvoir fournir un enregistrement des événements pharmacodynamiques, qui sont des substituts pour les mesures des concentrations plasmatiques, doivent être mesurés quantitativement, de préférence dans des conditions en double-aveugle, et doivent être enregistrables par un instrument produisant et enregistrant les résultats des mesures répétées. Lorsque de telles mesures ne sont pas possibles, les enregistrements sur des échelles visuelles analogiques peuvent être utilisés. Lorsque les données sont limitées à des mesures qualitatives (catégorisées), des analyses statistiques spéciales appropriées seront nécessaires ;
- les participants doivent être examinés avant l'étude afin d'exclure les non-répondants. Les critères selon lesquels les répondants se distinguent des non-répondants doivent être détaillés dans le protocole ;
- dans les cas où un effet placebo important peut se produire, la comparaison entre les produits pharmaceutiques peut seulement être faite par un examen a priori de l'effet placebo potentiel dans la conception de l'étude. Ceci peut être réalisé en ajoutant une troisième phase de traitement placebo dans la conception de l'étude ;
- la pathologie sous-jacente et l'historique naturel de la maladie doivent être prises en compte dans la conception de l'étude. Il devrait y avoir une connaissance de la reproductibilité des conditions de référence ;
- une conception croisée peut être utilisée. Lorsque cela n'est pas approprié, une conception de groupe d'étude parallèle devrait être choisie.

Les critères de sélection pour les produits génériques et de référence doivent être les mêmes que ceux décrits dans l'article 9. Dans des études dans lesquelles les variables continues peuvent être enregistrées, la durée de l'intensité de l'action du médicament peut être décrite de la même manière que dans une étude dans laquelle les concentrations plasmatiques sont mesurées et les paramètres peuvent être dérivés comme décrivant l'aire sous la courbe en fonction du temps, l'effet maximal et l'heure à laquelle l'effet maximal est survenu.

Les considérations statistiques pour l'évaluation des résultats de l'étude sont en principe les mêmes que celles décrites pour l'analyse des études de bioéquivalence pharmacocinétique. Toutefois, une correction de la non-linéarité potentielle de la relation entre la dose et l'aire sous la courbe en fonction du temps doit être effectuée sur la base des résultats de l'étude de dosage. Cependant, il convient de noter que la plage d'acceptation telle qu'elle est appliquée pour l'évaluation de la bioéquivalence peut ne pas être appropriée et devrait être justifiée au cas par cas et définie dans le protocole.

## 18. ESSAIS CLINIQUES

Dans certains cas (voir section 16.8.1) des données sur le profil de concentration plasmatique dans le temps peuvent ne pas être appropriées pour évaluer l'équivalence entre deux formulations. Bien que dans certains cas, des études d'équivalence pharmacodynamique puissent être un outil approprié pour établir l'équivalence, dans d'autres, ce type d'étude ne peut pas être effectué en raison d'un manque de paramètres pharmacodynamiques significatifs pouvant être mesurés ; un essai clinique comparatif doit alors être effectué pour démontrer l'équivalence entre les deux formulations. Cela est préférable dans les cas où l'équivalence peut être évaluée par une étude de bioéquivalence pharmacocinétique, parce que l'essai clinique analogue serait moins sensible. Un très grand nombre de participants seraient nécessaires pour obtenir une puissance statistique suffisante. Par exemple, il a été calculé que 8600 patients seraient nécessaires pour obtenir une puissance statistique suffisante permettant de détecter une amélioration de 20% par rapport à l'étude du médicament comparé à un placebo (11). De même, il a été calculé que les patients souffrant d'un infarctus du myocarde seraient tenus de montrer une réduction de 16% du risque. Une comparaison de deux formulations avec le même IPA basée sur de tels points terminaux nécessiterait un encore plus grand nombre de participants (12).

Si une étude d'équivalence clinique est considérée comme devant être réalisée pour prouver l'équivalence, les mêmes principes statistiques s'appliquent que pour les études de bioéquivalence pharmacocinétique, même si un intervalle de confiance de 95% peut être nécessaire pour des points terminaux pharmacodynamiques et cliniques, en contraste avec le niveau de confiance de 90% classiquement utilisé pour les études pharmacocinétiques. Le nombre de patients devant être inclus dans l'étude dépend de la variabilité des paramètres ciblés et de la plage d'acceptation, et est généralement beaucoup plus élevé que le nombre de participants nécessaires dans des études pharmacocinétiques de bioéquivalence. La méthodologie utilisée pour établir l'équivalence entre les produits pharmaceutiques au moyen d'un essai clinique chez les patients ayant un point terminal thérapeutique n'a pas encore évolué de façon aussi extensive que celle pour les essais de bioéquivalence pharmacocinétique. Cependant, certains points importants qui doivent être définis dans le protocole peuvent être identifiés comme suit :

- les paramètres ciblés qui représentent généralement les points terminaux cliniques pertinents à partir desquels l'apparition, si c'est applicable et pertinent, et l'intensité des effets doivent être calculés ;
- la taille de la plage d'acceptation doit être définie au cas par cas, en tenant compte des conditions cliniques spécifiques. Celles-ci comprennent, entre autres, l'évolution naturelle de la maladie, l'efficacité des traitements disponibles et le paramètre ciblé choisi. Contrairement aux études de bioéquivalence pharmacocinétique (où une plage d'acceptation conventionnelle est appliquée), la taille de la plage d'acceptation dans des essais cliniques doit être établie individuellement en fonction de l'indication et la classe thérapeutique ;
- la méthode statistique utilisée actuellement est l'approche intervalle de confiance.
- les intervalles de confiance peuvent être fondés sur les résultats des méthodes paramétriques ou non paramétriques ;
- lorsque c'est approprié un élément placebo devrait être inclus dans la conception ;
- au besoin, il peut être approprié d'inclure des critères d'évaluation de l'innocuité dans les évaluations comparatives finales.

Les critères de sélection pour les produits génériques et de référence doivent être les mêmes que ceux décrits dans l'article 9.

## 19. ETUDES COMPARATIVES INVITRO

### 19.1. Dispense basée sur le SCB

Des études comparatives in vitro et des dispenses basées sur la SCB pour les produits pharmaceutiques à libération immédiate peuvent également assurer l'équivalence entre le produit générique et le produit de référence. Le SCB est un cadre scientifique pour la classification des substances médicinales en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et un examen critique des excipients du médicament, le SCB prend en compte

les principaux facteurs qui régissent la vitesse et le degré d'absorption des médicaments (d'exposition) des formes posologiques solides administrées par voie orale à libération immédiate ; la composition des excipients, la dissolution, la solubilité et la perméabilité intestinale. L'approche de dispense basée sur le SCB est destinée à réduire les études de bioéquivalence in vivo, dans le sens où cela peut représenter un substitut à la bioéquivalence in vivo. Les études de bioéquivalence in vivo peuvent faire l'objet d'une exemption si l'hypothèse de l'équivalence de performance in vivo peut être justifiée par des données in vitro satisfaisantes. Selon le SCB, les substances médicamenteuses sont classifiées comme suit :

- Classe 1 : Haute solubilité - Haute perméabilité
- Classe 2 : Faible solubilité - Haute perméabilité
- Classe 3 : Haute solubilité - Faible perméabilité
- Classe 4 : Faible solubilité - Faible perméabilité

En outre, les formes posologiques solides orales à libération immédiate sont caractérisées comme ayant une dissolution rapide ou lente.

La demande d'une dispense basée sur le SCB est limitée à des substances médicamenteuses hautement solubles ayant une absorption chez les humains connue et considérées comme n'ayant pas un index thérapeutique étroit (voir section 4.1.9). Le concept est applicable aux formes posologiques solides administrées par voie orale à libération immédiate et à action systémique de la même forme pharmaceutique. Cependant, elle n'est pas applicable pour l'administration sublinguale, buccale et pour les formulations à libération modifiée. Pour les formulations orodispersibles l'approche de dispense basée sur le SCB ne peut être applicable que lorsque l'absorption dans la cavité buccale peut être exclue.

Les dispenses basées sur le SCB sont destinées à répondre à la question de la bioéquivalence entre des produits spécifiques de test et de référence. Les principes peuvent être utilisés pour établir la bioéquivalence dans les demandes pour les médicaments génériques, les extensions de produits innovateurs, les variations nécessitant des tests de bioéquivalence, et entre les produits utilisés lors des premiers essais cliniques et les produits prêts à être commercialisés.

Les dispenses basées sur le SCB sont applicables pour un produit médicamenteux à libération immédiate si

- il a été prouvé que la substance médicamenteuse présente une grande solubilité et une absorption complète (Classe I du SCB ; pour plus de détails, voir la section 19.1.1) et
- des caractéristiques de dissolution in vitro soit très rapides (> 85% dans les 15 min) ou aussi rapides (85% dans les 30 minutes) que celles du produit à l'essai et de référence ont été démontrées en tenant compte des exigences spécifiques (voir section 19.1.2) et
- les excipients qui pourraient influencer sur la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes. En général, l'utilisation des mêmes excipients en quantités similaires est préférable (voir section 19.1.2).

Les dispenses basées sur le SCB sont également applicables pour un produit médicamenteux à libération immédiate si

- il a été prouvé que la substance médicamenteuse présente une grande solubilité et une absorption limitée (Classe III du SCB ; pour plus de détails, voir la section 19.1.1) et
- une dissolution in vitro très rapide (> 85% dans les 15 min) du produit d'essai et de référence a été démontrée en tenant compte des exigences spécifiques (voir section 19.1.2) et
- les excipients qui pourraient influencer sur la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes et les autres excipients sont qualitativement identiques et quantitativement très similaires comme défini par les limites de qualité sur les changements quantitatifs admissibles des excipients pour une variation (voir section 19.1.2).

En général, les risques qu'une décision de dispense inappropriée soit prise devraient faire l'objet d'un examen plus sérieux pour les produits contenant des substances médicamenteuses de Classe SBC III que ceux contenant des substances de Classe SCB I (par exemple absorption localisée, risque d'interactions de protéines de transport sur le site d'absorption, composition des excipients et risques thérapeutiques).

#### **19.1.1. Substance médicamenteuse**

En général, une littérature solide évaluée par des pairs peut être acceptable pour les composés connus afin de décrire les caractéristiques importantes de la substance médicamenteuse à considérer pour une décision de dispense.

Une dispense peut être applicable lorsque la ou les substance(s) active(s) des produits testés et de référence sont identiques. Une dispense peut également être accordée si les produits testés et de référence contiennent des sels différents, à condition que les deux appartiennent à la classe SCB I (ce qui signifie une haute solubilité et une absorption complète; voir les sections 19.1.1). Une dispense ne sera pas accordée lorsque le produit testé contient un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active différente de celle du produit de référence, étant donné que ces différences peuvent conduire à des biodisponibilités différentes qui ne pourront être déduites au moyen des expériences utilisées dans le concept de base de dispense basé sur le SCB.

L'IPA doit être simple, c'est à dire qu'il ne présente aucun des éléments suivants :

- Une marge thérapeutique ou de sécurité étroite, par exemple qu'il ne nécessite pas un dosage minutieux et une surveillance des patients.
- Un risque d'effets indésirables graves.
- Une pharmacocinétique complexe ou variable, par exemple une pharmacocinétique non linéaire,  
une absorption variable ou incomplète, une fenêtre d'absorption, c'est à dire une absorption localisée, un métabolisme de premier passage important (> 40%),
- Il n'existe aucune preuve documentée de problèmes de biodisponibilité liés à l'IPA ou au produit pharmaceutique, ou des produits ou formulations de structure chimique similaire.

### **Solubilité**

Le profil de solubilité du PH de la substance médicamenteuse doit être déterminé et discuté. La substance médicamenteuse est considérée comme hautement soluble si la dose unique la plus élevée administrée comme formulation à libération immédiate est complètement dissoute dans 250 ml de tampon dans la gamme de pH de 1 à 6,8 à 37 ° C ± 1. Cette démonstration nécessite l'investigation d'au moins trois tampons dans cet intervalle (de préférence à un pH de 1,2, 4,5 et 6,8) et en addition à la pKa, si elle est dans la gamme de pH indiquée. Un minimum de trois répétitions de déterminations pour chaque condition de pH est recommandé pour arriver à une classification de solubilité sans équivoque (par exemple la méthode par agitation en flacon ou toute autre méthode justifiée). Le pH de la solution doit être vérifié avant et après l'addition de la substance médicamenteuse à un tampon.

### **Absorption**

La démonstration de l'absorption complète chez l'homme est préférée pour les demandes de dispense basée sur le SCB. A cet effet, une absorption complète est considérée comme établie lorsque le taux d'absorption mesuré est de ≥85%. Une absorption complète est généralement liée à haute perméabilité.

Une absorption complète du médicament doit être justifiée sur la base d'enquêtes fiables chez l'homme. Les données provenant d'études

- de biodisponibilité absolue ou
- d'un bilan massique pourraient être utilisées pour étayer cette allégation.

Lorsque des données provenant d'études du bilan de masse sont utilisées pour soutenir une absorption complète, il faut s'assurer que les métabolites pris en compte dans la détermination de la fraction absorbée sont formés après l'absorption. Par conséquent, lorsqu'on se réfère à la radioactivité totale excrétée dans l'urine, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas de dégradation ou de métabolisme de la substance médicamenteuse inchangée dans le fluide gastrique ou intestinal. Les réactions métaboliques d'oxydation (réaction Phase 1) ou de conjugaison (Phase 2) ne peuvent se produire après l'absorption (c'est à dire qu'elles ne peuvent pas se produire dans le liquide gastrique ou intestinal). Par conséquent, les données des études du bilan de masse peuvent soutenir une absorption complète si la somme de l'excrétion urinaire du composé d'origine et la récupération urinaire et fécale des réactions métaboliques de Phase 1 d'oxydation et de Phase 2 de conjugaison représente une valeur de ≥85% de la dose.

Des substances médicamenteuses très solubles ayant une absorption incomplète, c'est à dire des composés de Classe SCB III, pourraient également bénéficier d'une dispense à la condition que certaines conditions soient remplies en ce qui concerne la composition du produit et la dissolution in vitro (voir aussi 19.1.2 sur les excipients). Des exigences plus restrictives s'appliqueront également pour les composés proposés comme étant de Classe SCB I mais pour lesquels l'absorption complète n'a pas pu être démontrée de façon convaincante.

Une bioéquivalence signalée entre des formulations aqueuses et solides d'un composé particulier administré par voie orale peut servir de support, car elle indique que les limites d'absorption en raison des caractéristiques de formulation (à libération immédiate) peuvent être considérées comme négligeables. Des enquêtes de perméabilité in vitro bien menées, et incluant les normes de référence, peuvent également soutenir les données in vivo.

### **19.1.2. Produits médicamenteux**

#### **Dissolution in vitro**

##### **Généralités**

Des études se rapportant à un produit médicamenteux devraient prouver ses propriétés de libération immédiate ainsi que les similarités entre les produits à l'essai, c'est-à-dire que les produits de test et de référence démontrent une dissolution in vitro similaire dans des conditions de pH expérimentales physiologiquement pertinentes. Toutefois, elles ne permettent pas d'établir une corrélation in vitro / in vivo. La dissolution in vitro devrait être étudiée dans la gamme de pH de 1 à 6,8 (à un pH au moins de 1,2, 4,5, et 6,8). Des études complémentaires peuvent être nécessaires pour des valeurs de pH dans lesquelles la substance médicamenteuse a une solubilité minimale. L'utilisation de tout agent tensio-actif n'est pas acceptable.

Les produits de test et de référence doivent satisfaire aux exigences décrites dans la section 9. Conformément à ces exigences, il est conseillé de conduire les études sur plus d'un seul lot de produits de test et de référence.

Des expériences comparatives de dissolution in vitro devraient être en conformité avec les normes officinales actuelles. Par conséquent, une description complète des paramètres expérimentaux et des méthodes d'analyse, y compris des données de validation, doivent être fournies. Il est recommandé d'utiliser 12 unités de produit pour chaque expérience pour permettre une évaluation statistique. Des conditions expérimentales habituelles sont par exemple comme suit :

- Appareil : palette ou panier
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml ou moins
- Température du milieu de dissolution :  $37 \pm 1$  °C
- Agitation : appareil à palette - en général 50 ou 75 tours par minute  
appareil à panier – en général 100 tours par minute
- Le calendrier d'échantillonnage : par exemple 10, 15, 20, 30 et 45 min
- Le tampon : pH 1,0 - 1,2 (habituellement HCl 0,1 N ou sans enzymes SGF), un pH de 4,5, et un pH de 6,8 (ou SIF sans enzymes) ; (le pH doit être garanti tout au long de l'expérience ; tampons recommandés Ph. Eur.)
- Autres conditions : pas de tensioactif ; dans le cas de gélules en gélatine ou de comprimés enduits de gélatine, l'utilisation d'enzymes peut être acceptable.

La documentation complète des expériences de dissolution in vitro est nécessaire, y compris un protocole d'étude, les informations sur les lots de test et de référence, les conditions expérimentales détaillées, la validation de méthodes expérimentales, les résultats individuels et les statistiques sommaires respectives.

Dans le cas des produits génériques, le produit de référence devrait être de forme posologique orale classique à libération immédiate et les produits de test et de référence doivent présenter des profils de dissolution similaires.

Les formes posologiques ne devraient pas être conçues pour une absorption dans la cavité buccale, par exemple, pour des comprimés sublinguaux ou gingivaux.

Les dispenses basées sur le SCB sont valables uniquement pour les études BE. Elles ne s'appliquent pas aux interactions alimentaires des études BA ou des études pharmacocinétiques similaires.

Le produit de référence devrait être une forme posologique orale classique à libération immédiate.

##### **Evaluation des résultats de dissolution in vitro**

Les médicaments sont considérés comme se dissolvant «très rapidement» lorsque plus de 85% de la quantité est dissoute en 15 minutes en utilisant un appareil à palette à 75 tours par minute ou un appa-

reil à panier à 100 tours par minute dans un volume de 900 ml ou moins dans chacun des trois milieux (pH minimum de 1,2 dans une solution de HCl, un tampon acétate de 4,5, et un tampon phosphate de 6,8). Dans les cas où cela est garanti pour le produit d'essai et de référence, la similarité des profils de dissolution peut être acceptée comme preuve sans aucun calcul mathématique. Des agents tensioactifs ne doivent pas être utilisés.

Une absence de différence significative (la similarité) doit être démontrée dans les cas où il faut plus de 15 minutes, mais pas plus de 30 min pour atteindre une dissolution presque complète (au moins 85% de la quantité). Des tests F2 (voir App. I) ou d'autres tests appropriés devraient être utilisés pour démontrer la similarité du profil de test et de référence. Cependant, une discussion des différences des profils de dissolution en termes de pertinence clinique et thérapeutique n'est pas considérée comme appropriée, puisque les études ne reflètent aucune corrélation in vitro / in vivo.

#### Excipients

Bien que l'impact des excipients dans les formes posologiques à libération immédiate sur la biodisponibilité des substances médicamenteuses hautement solubles et complètement résorbables (c'est-à-dire de Classe SCB I) soit considéré comme peu probable, il ne peut pas être totalement exclu. Par conséquent, même dans le cas de médicaments de classe I, il est conseillé d'utiliser des quantités similaires des mêmes excipients dans la composition du produit de test comme dans celle du produit de référence.

Si une dispense est demandée pour une substance médicamenteuse de Classe SCB III, les excipients doivent être qualitativement identiques et quantitativement très similaires de manière à exclure des effets différents sur les transporteurs membranaires.

En règle générale, pour les substances médicamenteuses de Classes SCB I et III, des excipients bien établis et en quantités habituelles doivent être utilisés et les interactions possibles affectant les caractéristiques de biodisponibilité et / ou de solubilité du médicament doivent être considérées et discutées. Une description de la fonction des excipients est nécessaire avec une justification que la quantité de chaque excipient est dans une fourchette normale. Des excipients pouvant influencer sur la biodisponibilité, comme par exemple le sorbitol, le mannitol, le lauryl sulfate de sodium ou d'autres agents tensio-actifs, doivent être identifiés, ainsi que leur impact possible sur

- la motilité gastro-intestinale
- la sensibilité des interactions avec la substance médicamenteuse (par exemple une complexation)
- la perméabilité du médicament
- l'interaction avec les transporteurs membranaires

Les excipients qui peuvent affecter la biodisponibilité doivent être qualitativement et quantitativement similaires dans le produit à tester et le produit de référence.

#### **19.1.3. Combinaisons à dose fixe (CDF)**

Des dispenses basées sur les SCB sont applicables pour les produits CDF à libération immédiate si toutes les substances actives de CDF appartiennent aux classes SCB I ou III et si les excipients remplissent les exigences de la section IV.2. Dans le cas contraire des tests de bioéquivalence in vivo sont nécessaires.

#### **19.2. Tests de dissolution in vitro à l'appui de dispenses de concentration**

Une dissolution in vitro appropriée devrait confirmer la pertinence de renoncer à des tests de bioéquivalence in vivo supplémentaires. En conséquence, la dissolution doit être étudiée à différentes valeurs de pH comme décrit dans la section précédente (normalement un pH de 1,2, 4,5 et 6,8) sauf exception dûment justifiée. La similarité de dissolution in vitro (voir annexe I) doit être démontrée à toutes les conditions au sein de la série de produit pour laquelle la demande est faite, c'est à dire entre des concentrations supplémentaires et la ou les concentration(s) utilisée(s) (c'est-à-dire un ou des lot(s)) pour les essais de bioéquivalence.

A des valeurs de pH où les conditions de flux peuvent ne pas être réalisables pour toutes les concentrations, la dissolution in vitro peut différer entre les différentes concentrations. Toutefois, la comparaison avec les concentrations respectives du médicament de référence devrait alors confirmer que cette différence est liée à la substance médicamenteuse plutôt qu'à la formulation. En outre, le demandeur devrait montrer des profils similaires à la même dose (par exemple, deux comprimés de 5 mg peuvent être comparés par rapport à un comprimé de 10 mg).



## 20. Référence

1. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. 2003.
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010.
3. World Health Organization, Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability, Revision, April 2014. (draft for comment)
4. Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850): 97–137.
5. Guidelines for organizations performing in vivo bioequivalence studies. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 937), 2006, Annex 9.
6. Julious SA. Sample sizes for clinical trials with normal data. *Statistics in Medicine*, 2004, 23(12): 1921-1986.
7. Revision/update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. (In preparation for WHO Technical Report Series.)
8. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1987, 15:657–680.
9. Westlake WJ. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE, ed. *Biopharmaceutical statistics for drug development*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1988: 329-352.
10. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*, 1977, 64(2): 191-199.
11. Yusuf et al. *Journal of the American Medical Association*, 1988, 260: 2259-2263.
12. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325:293–302.

# 21. ANNEXE 1 - EXIGENCES DE DISSOLUTION

## INTRODUCTION

Cette directive décrit l'établissement de spécifications de dissolution comme une exigence de contrôle de la qualité et décrit aussi la façon de mener les essais de dissolution à l'appui d'une demande de dispense pour les tests de bioéquivalence.

Bien que la dissolution intrinsèque de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) soit une considération importante lors de la formulation des formes posologiques orales solides, le comportement de dissolution des formes posologiques orales solides fournit des informations importantes pour garantir la qualité du produit médicamenteux. Par conséquent, le test de dissolution a été établi comme un outil extrêmement utile pour contrôler la cohérence d'un lot à l'autre. La principale utilité d'un test de dissolution est, par conséquent, d'établir les spécifications de dissolution pour les produits médicamenteux pertinents pour garantir une assurance de la qualité.

L'essai de dissolution peut également être utile pour fournir des informations sur la qualité du médicament à la suite de certains changements apportés au produit après l'obtention de l'approbation, tels que des changements dans la formulation, le processus de fabrication, le site de fabrication et l'intensification du processus de fabrication.

En outre, lorsque des formes posologiques orales solides ont été proportionnellement formulées en différentes concentrations, et que le médicament suit une cinétique linéaire, les données de dissolution peuvent être utilisées à l'appui d'une dispense pour des concentrations moins élevées de ces formes posologiques, à condition qu'une étude de bioéquivalence acceptable ait été effectuée sur une concentration, généralement la plus forte.

L'absorption du médicament à partir de formes posologiques orales à libération adéquate dépend de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) du produit. Les facteurs physico-chimiques, tels que la dissolution ou la solubilité du médicament dans des conditions physiologiques, et sa perméabilité à travers les membranes de l'appareil gastro-intestinal, jouent un rôle essentiel dans ce domaine. En raison de la nature critique de ces facteurs, la dissolution d'un médicament in vitro peut, dans certains cas, permettre d'anticiper les caractéristiques et résultats in vivo.

En résumé, le test de dissolution peut servir à plusieurs fins :

a) L'assurance de la qualité

- Pour obtenir des informations sur les lots d'essai utilisés dans des études de BA / BE et des études cliniques pivots pour soutenir les spécifications pour le contrôle de la qualité
- Pour être utilisé comme un outil de qualité pour démontrer la cohérence dans la fabrication
- Pour obtenir des informations sur le produit de référence utilisé dans les études de BA / BE et les études cliniques pivots

b) Inférence de substitution de bioéquivalence

- Pour démontrer les similitudes entre les différentes formulations d'une substance active et le médicament de référence (par exemple dispenses, variations, changements de formulation au cours du développement et médicaments génériques; voir l'article 19 et l'annexe I)
- Pour démontrer l'équivalence entre deux concentrations dans les cas où il a démontré qu'une des concentrations est équivalente à un produit de référence acceptable
- Pour soutenir des modifications / changements après l'approbation
- Pour recueillir des informations sur la cohérence d'un lot à l'autre des produits utilisés comme base pour la sélection de lots appropriés pour l'étude in vivo

## ETABLIR DES SPECIFICATIONS DE DISSOLUTION

- a) Pour les nouveaux médicaments, les spécifications de dissolution doivent être fondées sur des lots ayant une biodisponibilité clinique pivot acceptable et / ou des lots bioéquivalents.
- b) Dans le cas de produits génériques, les caractéristiques de dissolution sont généralement similaires que celles du produit de référence.

Ces caractéristiques doivent être confirmées par la comparaison de la performance de la dissolution du produit générique et du produit de référence à partir d'une étude de bioéquivalence acceptable.

Si la performance de la dissolution du produit pharmaceutique générique est sensiblement différente de celle du produit de référence et les données in vivo restent acceptables, une spécification de dissolution différente pour le produit peut être établie.

- c) Une spécification sur un point unique pour les formes posologiques à libération immédiate et une spécification multipoint pour les formes posologiques à libération modifiée sont généralement applicables pour le contrôle de la qualité, la libération des lots et pour effectuer les tests de stabilité.

Une fois que les spécifications de dissolution sont fixées, le médicament doit être conforme à ces spécifications tout au long de sa durée de vie.

Les tests doivent continuer pendant les trois étapes de l'essai, sauf si le produit est conforme à l'étape 1 ou 2.

La définition des spécifications de dissolution pour les produits génériques peuvent être classés en trois catégories décrites ci-dessous.

### **TESTS DE DISSOLUTION DU PRODUIT DE LA PHARMACOPEE DISPONIBLES**

Dans ce cas, le contrôle de la qualité des tests de dissolution devrait être le critère décrit dans les Pharmacopée britannique, américaine et européenne. L'utilisation de toute autre pharmacopée doit être justifiée.

Il est recommandé qu'un profil de dissolution soit généré par le prélèvement d'échantillons à des intervalles de 15 minutes, ou moins, selon la méthode de la pharmacopée spécifiée pour les produits de test et de référence (12 unités chacun). Un échantillonnage plus fréquent au cours de la période subissant le plus grand changement dans le profil de dissolution est recommandé. Pour les produits à dissolution rapide, où la dissolution complète se fait dans les 30 minutes, la mise en place d'un profil adéquat d'échantillonnage à 5 ou 10 minutes d'intervalle peut être nécessaire.

Des données de dissolution supplémentaires peuvent également être nécessaires lorsque cela est justifié scientifiquement, par exemple, quand la pharmacopée ne spécifie pas un test de dissolution pour tous les IPA d'un produit de combinaison.

Si appropriée, les spécifications de la pharmacopée peuvent être adoptées.

### **TESTS DE DISSOLUTION DU PRODUIT DE LA PHARMACOPEE NON DISPONIBLES**

Des tests de dissolution comparatifs, utilisant des produits de test et de référence dans une variété de conditions d'essai, sont recommandés.

Les conditions de test peuvent inclure des milieux de dissolution différents (pH 1 à 6,8), l'addition d'agents tensio-actifs, ou l'utilisation d'un panier ou appareil à palettes officiels avec agitation variable.

Dans tous les cas, les profils doivent être générés comme recommandé précédemment.

Le milieu qui présente une discrimination optimale doit être sélectionné.

Les spécifications de dissolution doivent être fixées en fonction de la bioéquivalence et d'autres données. La méthode utilisée doit en outre être justifiée et validée.

Les méthodes et conditions de test de dissolution du site Web du US FDA Office of Generic Drugs sont acceptées sans nécessiter de vérification. Quoi qu'il en soit, le fabricant est tenu de démontrer la nature discriminatoire de la méthode de dissolution.

Si une substance active est considérée comme très soluble, il est raisonnable de s'attendre à ce que cela ne cause pas de problèmes de biodisponibilité si, en plus, le système de dosage est rapidement dissous dans la gamme de pH physiologique et si les excipients sont connus pour ne pas affecter la biodisponibilité. En revanche, si la substance active est considérée comme ayant une solubilité limitée ou faible, le facteur limitant la vitesse d'absorption peut être la dissolution de la forme posologique. Ceci est également le cas lorsque les excipients contrôlent la libération, puis la dissolution de la substance active. Dans ces cas, une variété de conditions d'essai est recommandée et un échantillonnage adéquat doit être effectué. Pour les IPA très hautement solubles une limite de 75% NLT (Q) en 30 minutes est suffisante.

## CAS PARTICULIERS

Pour les produits médicamenteux peu solubles dans l'eau (par exemple le glyburide), des tests de dissolution de plus d'un point dans le temps, et de préférence un profil de dissolution, sont recommandés à des fins de contrôle de la qualité. Alternativement, l'utilisation de l'appareil USP 4 (Méthode Flow-Through) doit être envisagée pour l'élaboration des spécifications de dissolution de ces produits.

Si une monographie pour un produit multipoint n'est pas inclus dans les pharmacopées britanniques, américaines, internationales et européennes, des monographies pour les composants individuels doivent être utilisées pour définir les exigences de dissolution de chacun.

## TESTS DE DISSOLUTION IN VITRO COMPLEMENTAIRES AUX ETUDES

### DE BIOEQUIVALENCE

Les résultats des tests de dissolution in vitro à trois tampons différents (normalement un pH de 1,2, 4,5 et 6,8) et les milieux prévus pour la libération du médicament (milieux QC), obtenus avec les lots des produits de test et de référence qui ont été utilisés dans l'étude de bioéquivalence devraient être remis. Les formes posologiques particulières comme les ODT (comprimés dispersibles par voie orale) peuvent nécessiter des études utilisant des conditions expérimentales différentes. Les résultats devraient être communiqués en tant que profils de pourcentage de quantité dissoute en fonction du temps affichant les valeurs moyennes et les statistiques sommaires.

Sauf justification contraire, les caractéristiques de dissolution in vitro devant être utilisées pour le contrôle de la qualité du produit doivent être tirées du profil de dissolution du lot de produit à tester qui a été démontré comme étant bioéquivalent au produit de référence.

Dans le cas où les résultats de dissolution comparative in vitro ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, cette dernière doit être prise en compte. Cependant, les raisons possibles de la divergence doivent être adressées et justifiées.

## TESTS DE DISSOLUTION IN VITRO APPUYANT UNE DISPENSE

Les exigences relatives à la dispense basée sur le SCB concernant la dissolution et de des dispenses pour des concentrations supplémentaires sont traitées à l'article 19.

## MODIFICATIONS POST-ENREGISTREMENT / POST-HOMOLOGATION

Lorsque des modifications sont apportées à des produits pharmaceutiques, à des procédés de fabrication et d'autres processus connexes, y compris un changement de site, leur impact sur la qualité doit être démontré. Ce qui suit décrit l'utilisation de tests de dissolution comme un indicateur de la qualité, qui peut être applicable tel que décrit ci-dessous.

Les tests de dissolution suivants sont recommandés :

### Types de tests de dissolution

#### a) Cas A

Le test de dissolution doit être mené comme un test de libération selon la soumission initiale, ou conformément aux exigences officinales pour ce produit.

#### b) Cas B

Le test de dissolution doit être mené comme un test multipoint dans le milieu officinal décrit dans la demande à des intervalles de 15, 30, 45, 60 et 120 minutes, ou jusqu'à l'obtention d'un asymptote pour la formulation proposée et actuellement enregistrée.

#### c) Cas C

L'essai de dissolution doit être mené comme un test multipoint dans l'eau, HCl 0,1 et tampon à pH 4,5 et 6,8 pour formulations proposées et actuellement enregistrées, à des intervalles tels que 15, 30, 45, 60 et 120 minutes, ou jusqu'à ce que 90% du médicament soit dissous, ou qu'un asymptote soit obtenu.

Dans le cas des médicaments peu solubles, des comparaisons peuvent être faites en utilisant des méthodes officinales et des milieux alternatifs qui ont été justifiés de manière appropriée.

## Types de modifications

### a) Type A

Dans le cas où il y ait peu de risques qu'une modification de type A ait un effet sur la qualité et la performance d'une forme de dosage, le cas A est un test de dissolution approprié.

### b) Type B

Dans le cas où les modifications qui ont été faites ont un impact significatif sur la qualité et la performance d'une forme posologique, des essais de dissolution de Cas B sont appropriés. Toutefois, si la modification est apportée à un produit contenant un composé de classe SCB I, 85% doit être dissous en 15 minutes dans les milieux utilisés dans (et en conformité avec) la demande ou les exigences officinales.

Pour des médicaments ayant une faible perméabilité et une haute solubilité, les profils de dissolution doivent être générés dans le milieu officinal décrit dans la demande comme indiqué précédemment pour les tests de dissolution des Cas B. Pour des composés ayant une perméabilité élevée et de faible solubilité, les profils de dissolution multipoint doivent être effectués conformément aux tests de dissolution du Cas C.

Il doit être prouvé que les profils du produit actuellement utilisé et du produit proposé sont similaires, selon les exigences  $f_2$  décrites dans la présente directive.

### c) Type C

Dans le cas où les modifications sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur la qualité et la performance de la formulation, des essais in vivo de bioéquivalence doivent être effectués, sauf justification contraire. Des tests de dissolution de Cas B ou Cas C peuvent également être nécessaires. Des dispenses peuvent également être prises en considération si une corrélation in vitro / in vivo (IVIVC) a été prouvée.

## COMPARAISON DE PROFILS DE DISSOLUTION

Les tests de similarités de profil de dissolution et les conclusions qui découlent des résultats (par exemple, la justification d'une dispense) ne peuvent être considérés comme valides que si le profil de dissolution a été établi de façon satisfaisante à l'aide d'un nombre suffisant de points dans le temps.

Pour les formulations à libération immédiate, à la suite des recommandations données précédemment, la comparaison à 15 min est essentielle pour savoir si la dissolution complète est atteinte avant la vidange gastrique.

Lorsque plus de 85% du médicament est dissout dans les 15 minutes, les profils de dissolution peuvent être considérés comme similaires, sans que d'autre évaluation mathématique ne soit nécessaire.

Dans le cas où plus de 85% ne sont pas dissous à 15 minutes mais en moins de 30 minutes, au moins trois points dans le temps sont nécessaires : le premier point dans le temps avant les 15 minutes, le second à 15 minutes et le troisième point dans le temps lorsque la libération est proche de 85%.

Le facteur de similarité ( $f_2$ ) est une transformation inverse de la racine carrée logarithmique de la somme des erreurs au carré, et est une mesure de la similitude dans le pourcentage de dissolution (%) entre les deux courbes. La similitude de dissolution peut être déterminée en utilisant la statistique  $f_2$  comme suit

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Dans cette équation  $f_2$  est le facteur de similarité,  $n$  est le nombre de points dans le temps,  $R(t)$  est le pourcentage moyen du médicament de référence dissous à l'instant  $t$  après le début de l'étude ;  $T(t)$  est le pourcentage moyen de la substance de test dissoute à l'instant  $t$  après le début de l'étude. Pour les formulations à la fois de référence et de test, un pourcentage de dissolution doit être déterminé.

L'évaluation du facteur de similarité est basée sur les conditions suivantes :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu)
- Les mesures de dissolution des lots d'essai et de référence doivent être faites exactement dans les mêmes conditions. Les points de temps doivent être les mêmes pour les deux formulations
- Les intervalles d'échantillonnage doivent être courts pour une comparaison scientifique solide des profils (EG5, 10, 15, 20, 30, 45, (60, 90, 120) minutes). Le point dans le temps de 15 minutes est

essentiel pour déterminer si un produit est très rapidement dissout et pour déterminer si le  $f_2$  doit être calculé.

- Pour des PPF à diffusion prolongée, le point de temps doit être réglé pour couvrir toute la durée de la libération prévue, par exemple 1,2,3,4,5 et 8 heures pour une libération de 12 heures et un intervalle supplémentaire pour une longue durée de la libération
- Douze valeurs individuelles pour chaque point de temps pour chaque formulation
- En utilisant les valeurs moyennes de dissolution des deux courbes, à chaque intervalle de temps, on calcule le facteur de similarité ( $f_2$ ) en utilisant l'équation ci-dessus. Il ne peut y avoir plus d'une valeur moyenne de > 85% de dissolution pour n'importe laquelle des formulations.
- Pour permettre l'utilisation de données moyennes, le coefficient d'écart-type relatif ou pourcentage de variation (CV) d'un produit doit être inférieur à 20% pour le premier point et moins de 10% du deuxième au dernier point de temps.
- Une seule mesure ne doit être envisagée après que 85% de dissolution soit du produit de référence soit du produit de test se soient produits. Dans le cas où 85% de dissolution ne peut être atteint en raison de la faible solubilité de l'IPA, la dissolution doit être réalisée jusqu'à ce qu'un asymptote (plateau) ait été obtenu.
- Lorsque des produits à libération différée sont comparés (par exemple les produits entérosolubles), les conditions recommandées sont un milieu acide pH de 1,2 pendant 2 heures et un tampon pH 6,8
- Lorsque l'on compare des capsules perlées à libération prolongée, où les différentes concentrations ont été obtenues uniquement en ajustant le nombre de perles contenant l'IPA, une seule condition (normalement la condition de libération) suffira.
- Les agents tensioactifs doivent être évités dans les essais comparatifs de dissolution. Une déclaration que l'IPA n'est pas soluble dans l'un des milieux n'est pas suffisante et des profils en l'absence de tensioactif doivent être fournis. La justification du choix et de la concentration de l'agent tensioactif devrait être fournie. La concentration de l'agent tensio-actif doit être telle que la puissance de discrimination du test ne sera pas compromise.

Une valeur du  $f_2$  entre 50 et 100 indique que les deux profils de dissolution sont similaires.

Lorsque la statistique du  $f_2$  ne convient pas, alors la similarité peut être comparée en utilisant des procédés de modèle dépendant ou indépendant, par exemple par le biais d'une comparaison de la statistique multivariée des paramètres de la fonction de Weibull ou par un pourcentage de dissolution à différents points dans le temps.

Des méthodes alternatives à la statistique du  $f_2$  pour démontrer la similitude de la dissolution sont considérées comme acceptables, si statistiquement valables et suffisamment justifiées.

Les limites d'acceptation de similitude doivent être pré-définies et justifiées et ne doivent pas être supérieures à une différence de 10%. En outre, la variabilité de la dissolution des données des produits d'essai et des produits de référence doit également être similaire, cependant, une plus faible variabilité du produit de test peut être acceptable.

Des preuves que le logiciel de statistique a été validé doivent également être fournies.

Une description claire et une explication des mesures prises pour la demande de la procédure devraient être fournies, avec des tableaux récapitulatifs appropriés.



