République Tunisienne

Ministère de la Santé

Direction de la Pharmacie et du Médicament

GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Date de publication : 12 Janvier 2018

Date de révision : 12 Novembre 2018

SOMMAIRE

PREAMBULE 1

1. INTRODUCTION 1

1.1. Contexte 1

1.2. Cadre législatif 1

2. DEFINITIONS 2

3. CHAMP ET DELAI D'APPLICATION DU GUIDE 3

4. CAS OU LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE NE SONT PAS NECESSAIRES 4

5. CAS OU LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE SONT NECESSAIRES 5

6. EXONERATION DES ETUDES DE BIODISPONIBILITE BASEE SUR LE SYSTEME DE LA CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE 5

6.1.1. Contexte 5

6.1.2. Les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) 6

6.1.3. Les études de la dissolution in vitro 7

6.1.4. Soumission du dossier d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS 8

6.2. Autres cas d'exonération des études de biodisponibilité 9

7. EXIGENCES SUR LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE 9

7.1. Conception, conduite et évaluation des études bioéquivalence 9

7.2. Test de dissolution *in vitro* 10

7.3. Rapport de l'étude 10

7.4. Cas des variations Post -AMM 10

8. REFERENCES 11

ANNEXE : PLAN DU RAPPORT DE BIOEQUIVALENCE 13

PREAMBULE

Ce travail constitue la première édition du guide technique qui définit les exigences en termes d'études de bioéquivalence pour les médicaments à usage humain à libération immédiate avec action systémique applicables en Tunisie et précise les critères d'exonération des études de biodisponibilité.

Ce guide est le résultat d'une réflexion collégiale entre les autorités compétentes (DPM, LNCM, CNPV) et les différentes parties prenantes.

Le présent document a été rédigé par Sameh BEN TKHAYAT, avec la participation de Jihène KHLIF, Hanene MARSIT, Dora CHERIF et Ines FRADI de la DPM; Kaïs NASRALLAH, Lobna AYADI et Senda BAHRI du LNCM ; Riadh Daghfous du CNPV et Myriam KHROUF.

La Direction de la Pharmacie et du Médicament tient à remercier toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail, notamment : Chiheb BEN RAYANA, Souad DZIRI et tout le personnel de la DPM et du LNCM.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

C_{max} : La concentration plasmatique maximale

CNPV : Centre National de Pharmacovigilance

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

EMA: *European Medicines Agency* (Agence Européenne des Médicaments)

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

OMS : Organisation Mondiale de Santé

SA : Substance Active

SSC : La surface sous la courbe de la concentration

T_{max} : le temps de la concentration plasmatique maximale

BCS : *Biopharmaceutics Classification System* (système de classification biopharmaceutique)

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

SC : Sous cutané

1. Introduction

1.1. Contexte

Deux médicaments contenant la même substance active (SA) sont considérés comme bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement alternatifs ou équivalents et leur biodisponibilité (vitesse et intensité) après administration des mêmes doses se situe dans les limites prédéfinies acceptables. Ces limites sont fixées pour garantir des performances comparables in vivo, à savoir la similarité en termes de sécurité et d'efficacité. Dans les études de bioéquivalence, la courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps est généralement utilisée pour évaluer le taux et le degré d'absorption. Les paramètres pharmacocinétiques sélectionnés et les limites d'acceptation prédéfinis conditionnent la décision finale sur la bioéquivalence des produits testés. La surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps (SSC), reflète le degré d'exposition. La concentration plasmatique maximale (C_{max}), et le temps de la concentration plasmatique maximale (T_{max}), sont des paramètres qui sont influencés par la vitesse d'absorption.
Le produit testé et le produit de référence sont « bioéquivalents » si leur forme pharmaceutique est comparable, s'ils contiennent une quantité identique du même ou des mêmes substances actives et si les courbes du médicament sont similaires. Le degré de similitude des courbes nécessaire pour établir la bioéquivalence est déterminé au moyen d'une évaluation statistique appropriée et en respectant les normes établies pour le médicament et les formes pharmaceutiques comparés.

L'objectif de ce guide est de définir les exigences relatives à la conception, la conduite et l'évaluation des études de bioéquivalence. La possibilité d'utiliser des études in vitro au lieu d'études in vivo est également abordée.

1.2. Cadre législatif

Ce guide s'applique aux demandes d'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments humains soumises au niveau de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) conformément aux textes règlementaires suivants :

- la loi n° 73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n° 2008-32 du 13 mai 2008
- la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine,
- l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 Septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession

2. Définitions

Biodisponibilité

C'est la fraction de dose d'un médicament qui arrive dans la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle y arrive.

Bioéquivalence

Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme pharmaceutique) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois**.**

Equivalence pharmaceutique

Le produit testé et le produit de référence sont dits bioéquivalents lorsqu'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique et que, après comparaison dans le cadre d'une étude de biodisponibilité appropriée, ils répondent aux normes de vitesse et de degré d'absorption.
Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique, car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.

Equivalence thérapeutique

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

Médicament générique

La spécialité générique s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par arrêté du ministre de la santé publique.
Les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate peuvent être considérées comme une même forme pharmaceutique.
Les différents critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité sont donnés dans ce guide.

Médicament de référence

La spécialité de référence s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché conformément à la législation et à la réglementation en vigueur, au vu d'un dossier comportant l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Le système de la classification Biopharmaceutique : Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Le Système de classification Biopharmacie (BCS) est un cadre scientifique pour classer les SA en fonction de leur solubilité aqueuse et perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du produit pharmaceutique et l'examen critique des excipients du produit pharmaceutique, il permet l'exonération des études de bioéquivalence en prenant en compte les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption de la substance active (exposition) des formes orales solides à libération immédiate: la composition en excipient, la dissolution, la solubilité et la perméabilité intestinale.

Biowaiver / exonération des études de bioéquivalence**.** Il s'agit du processus règlementaire d'approbation des médicaments lorsque le dossier est approuvé sur la base de preuves d'équivalence autres que les études d'équivalence in vivo.

3. Champ et délai d'application du guide

Le présent guide définit les exigences en termes d'études de bioéquivalence pour les médicaments à usage humain à libération immédiate avec action systémique. Ce document met l'accent également sur les critères d'exonération des études de biodisponibilité (dosages supplémentaires, formulations spécifiques et exonération basées sur le système de la classification biopharmaceutique « BCS»).

Ce document est limité aux produits chimiques. Des recommandations particulières pour les produits biologiques sont présentées dans des guides spécifiques.

Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique présentée comme générique d'une spécialité de référence, à l'exception des cas énoncés dans le chapitre 4, doit comporter, parmi les pièces constituant le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, une ou des étude(s) de bioéquivalence ou une étude d'exonération des études de bioéquivalence.
L'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché se fera dans le respect de la réglementation en vigueur et celle-ci ne sera octroyée qu'après évaluation et validation des études de bioéquivalence par les autorités compétentes du ministère de la santé. Cette validation peut nécessiter, la réalisation de l'audit du centre de bioéquivalence où a (ont) eu lieu l'étude (les études) de bioéquivalence de la spécialité objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce guide entre en application pour les nouvelles demandes d'AMM des médicaments génériques à usage humain fabriqués localement déposées à partir du **1er janvier 2020**.

Ce délai n'est pas applicable pour l'enregistrement des formes à libération prolongée (LP), les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments immunosuppresseurs et les spécialités qui correspondent au premier générique (et génériques suivants). Pour ces cas, la procédure définie au niveau du guide de l'enregistrement des médicaments en vigueur reste applicable.

4. Cas où les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires

On considère comme équivalents et ce sans avoir besoin d'études complémentaires, les médicaments donnés ci-après, toutefois les autorités règlementaires se préservent le droit de demander des études complémentaires quand elles le jugent nécessaire.

a) Les préparations parentérales (IV, IM, SC…) sous forme d'une solution aqueuse contenant la même SA à la même concentration que le médicament de référence et avec les mêmes excipients ou des excipients similaires et à des concentrations comparables à celles du médicament de référence.
   Les mêmes principes sont applicables pour les solutions huileuses parentérales dans le cas où le même véhicule huileux est utilisé.
b) Les solutions à usage oral (par exemple : sirops, solutions alcooliques ou teintures), contenant la SA à la même concentration que le médicament de référence, ainsi que les mêmes excipients à des concentrations comparables.
c) Les médicaments sous forme de poudres pour solutions à reconstituer et dont la solution qui en résulte répond au critère a) ou b) ci-dessus.
d) Les gaz médicaux
e) Les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique sous forme de solution aqueuse contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.
f) Les médicaments à usage topique préparés sous forme de solution aqueuse et contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.
g) Les médicaments sous forme de solutions aqueuses pour inhalation par nébuliseur ou des gouttes nasales, destinés à être administrés par un dispositif identique et contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.
h) Le cas de duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité enregistrée en Tunisie ou une spécialité ayant fait l'objet d'une étude de bioéquivalence validée par le ministère de la santé sans changement de la formule, du fabricant du principe actif, du site et du procédé de fabrication du produit fini.
i) Les spécialités disposant d'une étude de bioéquivalence et faisant l'objet d'un contrat de fabrication en sous licence

Dans les situations (b), (c), (e), (f) et (g) décrites ci-dessus, il revient au demandeur de démontrer que les excipients dans le médicament équivalent sont identiques à ceux du médicament de référence et à des concentrations comparables ou, le cas échéant, que la différence observée au niveau des excipients n'influe pas sur la biodisponibilité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament. Ceci concerne plus particulièrement :

- Les tampons, les conservateurs et les antioxydants pour les préparations parentérales,
- Les excipients connus avoir un effet sur le transit gastro-intestinal, la perméabilité gastro-intestinale et donc l'absorption ou la stabilité de la SA dans le tube digestif,
- Les conservateurs, les tampons, les isotonisants et les viscosifiants pour les médicaments à usage local (auriculaire, ophtalmiques…).

Dans le cas où le demandeur ne peut fournir ces informations et où l'autorité de réglementation pharmaceutique n'a pas accès aux données pertinentes, il revient au

demandeur de faire les études nécessaires pour démontrer que les différences d'excipients ou de dispositifs n'affectent pas la biodisponibilité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament.

5. Cas où les études de bioéquivalence sont nécessaires

À l'exception des situations décrites ci-dessus, il est exigé de présenter des études d'équivalences par rapport au médicament de référence. Ces études doivent être faites sur le médicament destiné à la commercialisation.

1. Etudes in vivo

Pour certaines SA et certaines formes galéniques, les preuves d'équivalence in vivo, au moyen d'une étude pharmacocinétique de bioéquivalence, d'une étude pharmacodynamique comparative ou d'un essai clinique comparatif, sont considérées comme particulièrement importantes.

Ces preuves sont nécessaires lorsqu'il y a un risque que d'éventuelles différences dans la biodisponibilité puissent entraîner une « inéquivalence » thérapeutique. Une liste d'exemples est donnée ci-dessous :

a) Les médicaments à libération immédiate administrés par voie orale et dotés d'une action systémique à l'exception des conditions énoncées dans le chapitre précédent (Cf. section 4)
b) Les médicaments à action systémique administrés par une voie autre que la voie orale ou la voie parentérale (tel que les dispositifs transdermiques, les suppositoires, les gommes à mâcher, les gels et les implants…).
c) Les médicaments à libération modifiée et à action systémique
d) Les associations à proportions fixes à action systémique, pour lesquelles au moins l'une des SA nécessite une étude in vivo.
e) Les médicaments à action non systémique, ne se présentant pas sous forme de solutions (par exemple pour administration orale, nasale, oculaire, dermique, rectale ou vaginale) et destinés à agir sans absorption systémique. Dans ces cas, l'équivalence est établie par exemple par des études cliniques ou pharmacodynamiques ou de biodisponibilité locale. Le dosage de la SA peut encore être nécessaire pour des raisons de sécurité, dans le but d'évaluer l'absorption systémique involontaire.

2. Études in vitro

Pour certaines SA et certaines formes galéniques qui répondent aux conditions définies au niveau de la section 6, des preuves de l'équivalence in vitro peuvent convenir. Les études in vitro pour les médicaments à libération immédiate administrés par voie orale et à action systémique sont discutées dans la section 7.2.

6. Exonération des études de biodisponibilité basée sur le système de la classification biopharmaceutique

6.1.1. Contexte

Ce chapitre spécifie les conditions d'exonération des études de biodisponibilité basées sur le système de la classification biopharmaceutique (BCS). Le recours aux études « Biowaiver » fondées sur le système BCS pour les médicaments génériques de forme solide à libération

immédiate destinées à être administrées par voie orale vise à réduire la nécessité d'établir la bioéquivalence in vivo dans les situations où l'on considère que les données in vitro fournissent une comparaison raisonnable de l'efficacité et de la sécurité relatives in vivo de deux produits.

Le système de la classification BCS est une approche scientifique qui vise à prédire l'absorption d'un médicament d'après ses caractéristiques de solubilité en milieu aqueux et de perméabilité intestinale. Selon ce système, les substances pharmaceutiques sont classées dans l'une de ses quatre classes en fonction la solubilité et de la perméabilité :

- Classe I : solubilité élevée, perméabilité élevée
- Classe II : faible solubilité, perméabilité élevée
- Classe III : solubilité élevée, faible perméabilité
- Classe IV : faible solubilité, faible perméabilité

6.1.2. Les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS)

Pour bénéficier de la procédure Biowaiver, le produit testé doit répondre à toutes les conditions énumérées ci-dessous aussi bien en ce qui concerne la substance active que le produit fini.

1- Substance active

a) **La substance active** du produit testé et celle du produit de référence sont **identiques**. Si les deux substances contiennent des sels différents, le Biowaiver n'est applicable que si les deux formes appartiennent à la classe I
Il est à noter que le Biowaiver n'est pas applicable lorsque le produit testé contient un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, de complexes ou de dérivés d'une substance active différents par rapport au produit de référence, étant donné que ces changements peuvent conduire à une différence de la biodisponibilité non déductible par les moyens utilisés dans le concept de la classification BCS.

b) La substance active **n'est** pas considérée comme **un médicament à marge thérapeutique étroite.**

c) La substance active appartient à la **classe I ou III BCS** (dose unitaire thérapeutique maximale soluble dans 250 ml de solution aqueuse dont le pH se situe entre 1,2 et 6,8 et au pka).

2- Produit fini :

a) Le produit testé contient une substance active de la classe I ou III selon le système de la classification BCS identique au produit de référence.

b) Le produit testé est un médicament solide, à libération immédiate, administré par voie orale, sans absorption buccale ou sublinguale, à action systémique.

c) La dose revendiquée est identique à celle du produit de référence.

d) La composition du médicament testé doit avoir les caractéristiques suivantes:

a. En règle générale, l'utilisation des mêmes excipients en quantité similaire est recommandée.

b. **Dans le cas de médicament de la classe I :** les excipients qui pourraient affecter la biodisponibilité (exp, mannitol, sorbitol, lauryl sulfate de sodium ou surfactants) doivent être qualitativement identiques et quantitativement similaires à ceux du produit de référence.

c. **Dans le cas des médicaments de la classe III** :

- Les excipients qui pourraient affecter la biodisponibilité doivent être identiques qualitativement et quantitativement à ceux du produit de référence.
- Les autres excipients doivent être identiques sur le plan qualitatif et comparables sur le plan quantitatif à ceux employés dans le produit de référence.

e) Les résultats des études de dissolution comparatives du produit testé par rapport au produit de référence doivent être conformes aux critères d'acceptation définis au niveau du chapitre 6.3.3

6.1.3. Les études de la dissolution in vitro

Des épreuves in vitro de dissolution comparatives doivent être réalisées sur au moins deux lots du produit testé et du produit de référence selon les conditions suivantes :

6.1.3.1. Conditions opératoires

Pour déterminer le profil de dissolution du produit, les études de dissolution comparatives doivent respecter les conditions suivantes :

Quantité : Au moins 12 unités par lot et par pH

Méthode : Appareil à panier ou à palette

Agitation : Appareil à panier à 100 tours par minute (tr/min) ou appareil à palette à 50 tr/min (, On peut augmenter la vitesse à 75 tr/min. Cependant, il faut aussi consigner les résultats obtenus avec une vitesse plus faible).

Milieu de dissolution : Tampons aqueux à pH = 1,2 ; 4,5 et 6,8

Volume du milieu : ≤ 900 ml

Température du milieu :37 ± 1°C

6.1.3.2. Autres exigences

- ✓ Les épreuves de dissolution doivent être réalisées au moyen de méthodes et de techniques entièrement validées.
- ✓ Il faut veiller à ce que le pH du milieu soit maintenu tout au long de chaque épreuve.
- ✓ Pour éviter que la dissolution continue après le prélèvement, filtrer les échantillons dès leur prélèvement.
- ✓ Des épreuves additionnelles peuvent se révéler nécessaires au pH de la gamme physiologique (1,2 à 6,8) auquel le médicament présente une solubilité minimale.

- ✓ On peut utiliser du liquide gastrique simulé, sans enzymes, au lieu du tampon à pH 1,2 (ou du HCl à 0,1 N) et, de la même façon, du liquide intestinal simulé, sans enzymes, au lieu du tampon à pH 6,8.
- ✓ Aucun surfactant ne doit être utilisé dans une épreuve de dissolution dans le cadre d'une demande de dispense de démonstration de bioéquivalence, fondée sur le système BCS. L'utilisation d'enzymes peut être justifiée lorsqu'on compare des capsules de gélatine ou des comprimés enrobés de gélatine.
- ✓ On peut estimer le facteur de similarité (f_2) à l'aide des valeurs moyennes de dissolution. Si l'on utilise les données moyennes, le coefficient de variation au premier temps d'échantillonnage ne doit pas dépasser 20 %, ni plus de 10 % aux autres temps d'échantillonnage.
- ✓ Un minimum de trois points, le point zéro étant exclu, est nécessaire pour le calcul de f_2.

$f_2 = 50 \text{ LOG } \{[1+1/n\ \Sigma^n t=1\ (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$ où :

n : nombre de points de prélèvement

R_t : Proportion moyenne de SA dissoute pour le produit de référence à l'instant t

T_t : Proportion moyenne de SA dissoute pour le produit test à l'instant t.

6.1.3.3. Critères d'acceptation

- ✓ **Pour les médicaments BCS classe I**

La dissolution in vitro du produit testé et du produit de référence, dans les conditions définies, doit être soit :

- Très rapide (dissolution > 85 % en un temps T ≤15 minutes) : dans ce cas les profils de dissolution sont considérés d'emblée comme similaires et le calcul du facteur de similarité f_2 n'est pas nécessaire.
- D'une rapidité similaire (dissolution > 85 % en un temps T ≤ 30 minutes) : dans ce cas les profils de dissolution ne sont considérés comme similaires que si la valeur du facteur de similarité f_2 est comprise ente 50 et 100.

- ✓ **Pour les médicaments BCS classe III**

La dissolution in vitro du produit testé et du produit de référence, dans les conditions définies, doit être très rapide (dissolution > 85 % en un temps ≤15 minutes) pour que les médicaments de cette classe puissent être éligibles à la procédure biowaiver.

6.1.4. Soumission du dossier d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS

Le dossier soumis en vue de l'exonération des études de bioéquivalence (biowaiver), repose sur les éléments suivants:

- ✓ La classification biopharmaceutique de la ou des substances actives contenues dans le produit fini selon le système BCS en se basant sur les données bibliographiques ou

expérimentales. Pour ce faire, il faut suivre les méthodes de la classification BCS détaillées au niveau des lignes directrices de l'OMS.

- ✓ La discussion des paramètres pouvant influencer la biodisponibilité du médicament étudié tels que la composition qualitative et quantitative du produit générique en excipients et leurs effets sur la biodisponibilité,
- ✓ Les études de dissolution comparatives du produit générique par rapport au produit de référence conformément aux conditions définies au niveau du chapitre 6.3.

6.2. Autres cas d'exonération des études de biodisponibilité

Peuvent être éligibles à l'exonération des études de bioéquivalence sur la base d'études d'équivalence in vitro, les médicaments génériques de forme solide à libération immédiate et à action systémique destinées à être administrées par voie orale dans les situations suivantes :

- ✓ Dans les cas de dosages supplémentaires d'un médicament répondant aux situations suivantes, à condition qu'il s'agisse de formulations de compositions proportionnellement similaires de pharmacocinétique linéaire, et fabriqués sur le même site et avec le même procédé de fabrication :
  - o Pour un médicament ayant fait l'objet d'une étude de bioéquivalence pour au minimum un dosage.
  - o Pour un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.
- ✓ Dans les cas d'une extension de présentations d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché
- ✓ Certains cas de modifications réalisées sur un médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché.

7. Exigences sur les études de bioéquivalence

Tout demandeur d'AMM, pour un médicament nécessitant une étude de bioéquivalence, doit présenter, dans le Module 5 du format CTD de son dossier d'enregistrement, le rapport de l'étude ou des études de bioéquivalence réalisée(s) avec le produit testé, selon les exigences fixées par :

- Les guidelines CPMP : '*Guideline On The Investigation Of Bioequivalence'*.
- Les guidelines ICH M4 intitulées '*Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use' (M4E).*

7.1. Conception, conduite et évaluation des études bioéquivalence

Toutes les données concernant la conception, la conduite et l'évaluation des études bioéquivalence doivent être décrites, détaillées et justifiées, selon les exigences décrites dans les directives suscitées, dans le dossier d'enregistrement.

Le nombre des études de bioéquivalence et leur conception dépendent des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans la composition du produit fini.

7.2. Test de dissolution *in vitro*

Le test de dissolution *in vitro* est utilisé comme un test complémentaire aux études de la bioéquivalence mais aussi dans le cadre d'une demande de dispense de démonstration de la bioéquivalence fondée sur le système BCS (*Cf. section 6.3*), ainsi que pour l'exonération de démonstration de bioéquivalence de dosages supplémentaires d'un médicament ayant fait l'objet d'une étude de bioéquivalence pour au minimum un dosage à condition qu'il s'agisse de formulations de compositions proportionnellement similaires et de pharmacocinétique linéaire

Les exigences des essais de dissolution *in vitro* sont décrites au niveau de la section **6.3**.

Pour plus de détail se référer aux exigences des guidelines CPMP '*Guideline On The Investigation Of Bioequivalence'*.

7.3. Rapport de l'étude

Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit refléter toutes les données du protocole, de la conduite de l'étude et son évaluation.

Il doit être rédigé en conformité avec la ligne directrice ICH E3 et signé par l'investigateur principal de l'étude. Ce rapport doit respecter le plan donné en annexe.

Remarques :

- Les dosages, les données pharmacocinétiques et les analyses statistiques doivent être présentées avec le degré de détail décrit au niveau de la guideline européenne CPMP '*Guideline On The Investigation Of Bioequivalence'*. Tous les résultats doivent être présentés clairement sous forme de courbes et de tableaux. La procédure de calcul des paramètres utilisés (par exemple, AUC) à partir des données brutes doit être fournie.
- La suppression des données doit être justifiée.
- Toutes les données individuelles et les résultats doivent être donnés, y compris ceux des sujets abandonnés. Le plan de randomisation doit être fourni.
- Le rapport statistique doit être suffisamment détaillé, de manière à permettre de refaire l'analyse statistique si nécessaire.
- Tout écart par rapport au protocole (par exemple, échantillons manquants ou prélevés tardivement) doit être justifié.

7.4. Cas des variations Post -AMM

Des études de comparaison in vitro au produit de référence ou à défaut le produit lui-même avant variation et / ou des études de bioéquivalence peuvent être demandées dans le cas de changements effectués en post-AMM ayant un impact sur la biodisponibilité. Les types et l'étendue des tests requis dépendent de l'ampleur des modifications apportées. Il s'agit des variations classées Majeures définies comme des modifications qui pourraient avoir un impact sur la Qualité, la Sécurité et /ou l'Efficacité du médicament.

Ces cas sont étudiés en se référant au guide de l'enregistrement des médicaments humain en Tunisie et aux lignes directrices de la FDA SUPAC (*Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*).

8. Références

- La loi n° 73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques ; ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n° 2008-32 du 13 mai 2008 ;
- La loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine ;
- L'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 Septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession ;
- Le guide de l'enregistrement des médicaments en Tunisie publié le 17 février 2016 ;
- *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence'*. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/corr - 2010
- Harmonised Arab Guideline on Bioequivalence of Generic Pharmaceutical Product final version 03/2014
- Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability : Annex 7 in : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series; N°. 992 – 2015)
- The list is published by FIP-BPS Special Interest Group (SIG) Biopharmaceutics Classification System (BCS) at FIP website: http://www.fip.org/bcs_monographs.
- World Health Organization"Proposal To Waive In Vivo Bioequivalence Requirements For The WHO Model List Of Essential Medecines Immediate Release,Solid Oral Dosage Forms"
- ICH E8 : General Considerations for Clinical Trials;
- ICH E6 (R1) : Lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques ;
- ICH E9 : Principes statistiques pour les essais cliniques ;
- ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports;
- Eudralex, Volume 3, 3CC3a : Pharmacokinetic studies in man;
- CPMP/QWP/ 604/96, CPMP/EWP/280/96: Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Sections I and II;
- CPMP/EWP/240/95 Rev 1)Fixed Combination Medicinal Products ;
- CPMP/EWP/4151/00 rev 1: Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD);
- CPMP/EWP/239/95: Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents;
- ICH M4 '*Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use' (M4E).*
- Les Lignes directrices de la FDA SUPAC (Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation);
- World Health Organization - annex 7-WHO Technical Report Series, No. 961, 2011: WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing.

- Journal Officiel de la République Tunisienne. Textes règlementaires relatifs à l'expérimentation médicale des médicaments à usage humain : http://www.dpm.tn/Francais/ind_dpm.html
    - Arrêté du ministre de la santé du 1er juin 2015, portant approbation de la modification et du complément du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001;
    - Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du formulaire du consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine
    - Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, relatif à la création des comités de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale au scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et fixant leurs attributions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement
    - Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du fichier spécial des volontaires sains participants à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés la médecine humaine
    - Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du contrat relatif aux frais et aux montants des compensations au profit des volontaires sains dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine
    - Décret n° 2014-3657 du 3 octobre 2014, modifiant et complétant le décret n° 90-1401du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine
    - Décret n° 2001-1076 du 14 mai 2001, portant modification du décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine
    - Décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humain

Annexe : Plan du rapport de bioéquivalence

1. **Informations générales sur l'étude**

- Conception
- Type.
- Synopsis (résumé).

2. **Informations sur le fabricant**

- Désignation.
- Coordonnées.
- Site de fabrication.

3. **Informations sur les produits**

- Produit test (générique)
- Produit de référence (princeps):

Désignations, Dosages,
Formes, Dates de fabrication et péremption,
Numéros de lot, Taille du lot (produit testé).
Les certificats d'analyse des différents lots de produits utilisés dans l'étude.
Une déclaration signée par le demandeur d'AMM attestant l'identité du médicament testé à celui présenté pour enregistrement sur le plan composition (qualitative et quantitative) et méthode de fabrication

4. **Informations sur les investigateurs**

- Investigateur principal
- Tous les acteurs principaux de chaque partie de l'étude : Clinique, bio-analytique, pharmacocinétique et statistique.

Nom.
Coordonnées.
Curriculum vitae.
Signature

5. **Renseignements sur le lieu de déroulement**

Désignation
Coordonnées
Pays

6. **Documents réglementaires :**

- L'approbation des autorités compétentes de l'étude le cas échéant;
- Le certificat d'accréditation/ licence d'autorisation du lieu d'investigation délivré(e) par les autorités de son pays ;
- Contrat d'assurance des volontaires.

7. **Documents éthiques**

- Approbation du comité d'éthique / comité de protection des personnes.
- Le formulaire de consentement éclairé en Anglais ou Français et en Arabe (répondant aux exigences décrites au niveau de l'Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du formulaire du consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine)

8. **Les résultats des tests in vitro de dissolution**
9. **Partie clinique**

Protocole détaillé :

- Informations sur la population d'étude : données démographiques (âge, sexe, taille, poids, IMC), caractéristiques, choix de sujets...etc.
- Information sur le nombre des sujets : justification par rapport à la puissance de l'essai.
- Sorties de l'essai : justification.
- Informations sur les modalités d'administration et de prélèvement : Conditions d'administration, nature, nombre, profil de prélèvements.

10. Partie bio-analytique

- Rapport de validation.
- Méthode détaillée
- Chromatogrammes d'au moins 20% des sujets

11. Partie pharmacocinétique

- Courbes concentrations individuelles en fonction du temps.
- Courbes moyennes en fonction du temps.
- Paramètres pharmacocinétiques.
- Valeurs log transformées.
- Ratios.

12. Partie statistique

- Méthodes utilisées
- Intervalles de confiance
- Analyse des effets pour chaque paramètre avec leur conclusion (significatif ou non).

13. Rapport de Pharmacovigilance

Les évènements indésirables graves

14. Conclusion

- Demande de compléments d'information.
- Expertise (inspection).Rejet du dossier.