

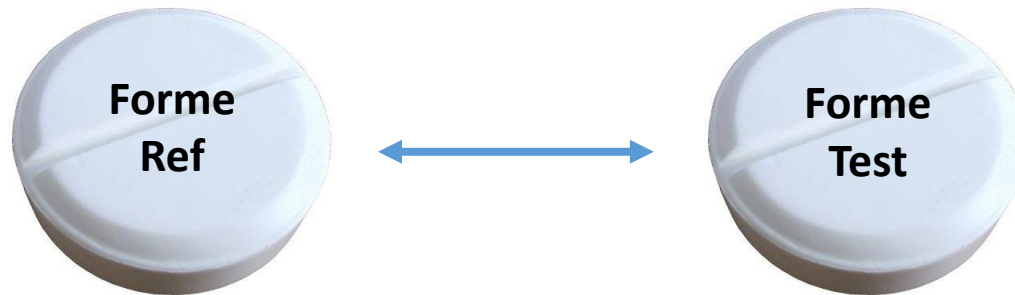
# Exemption des études de bioéquivalence - Méthodologie

Eric Beyssac  
Université Clermont Auvergne



**Bioéquivalence Enjeux et Défis**  
Congrès International du Laboratoire National  
de Contrôle des Médicaments  
5 & 6 Avril 2019  
Hotel El Mouradi – Gammarth - Tunis

# « Biowaivers » : bioexemption

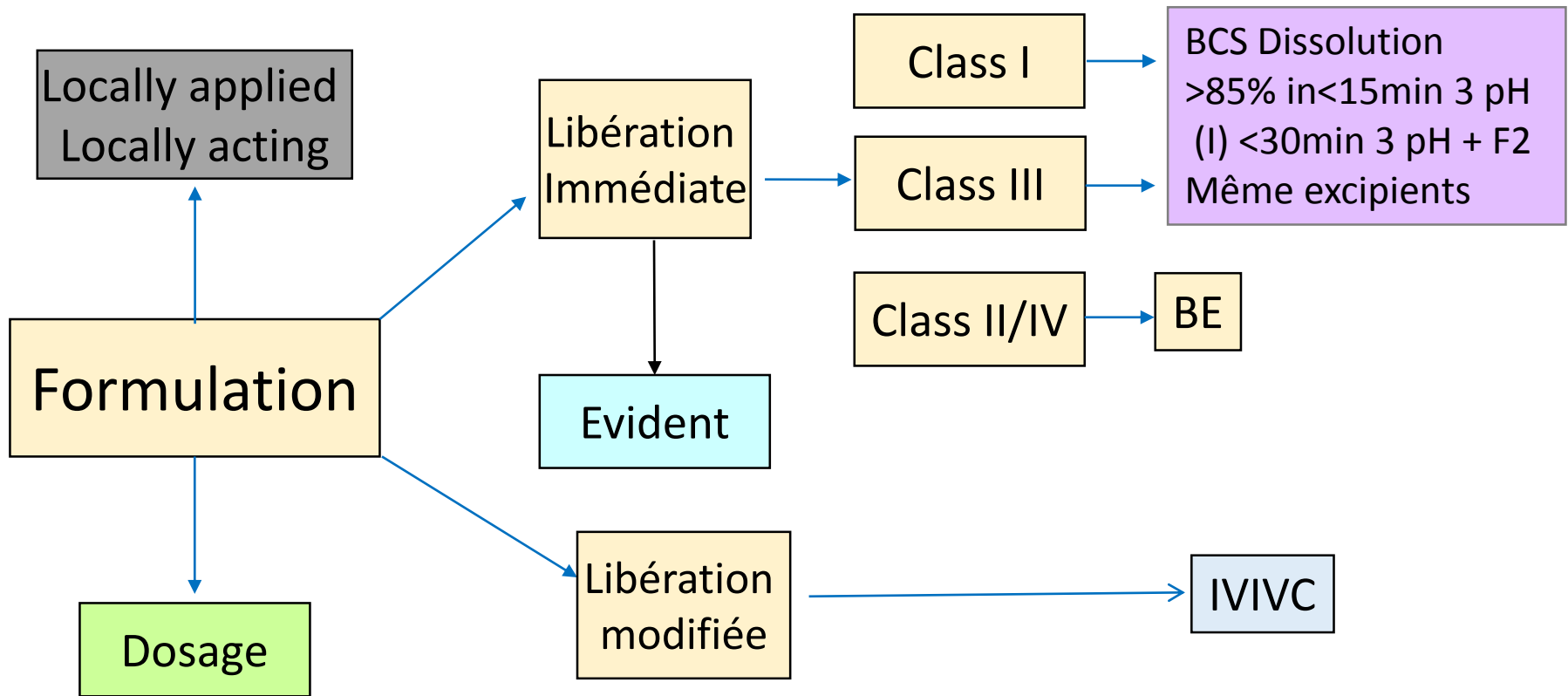


- Equivalence entre les formulations de génériques prouvée par la bioéquivalence → Etude *in vivo* chez des volontaires sains
- Exemption de bioéquivalence dans certains cas
  - Lorsque les formes sont simples
  - Lorsque les SA ne présentent pas de risque
  - Lorsque les laboratoires peuvent prouver par des études *in vitro* la certitude de la même sécurité, efficacité
  - Importance des données *in vitro* de dissolution

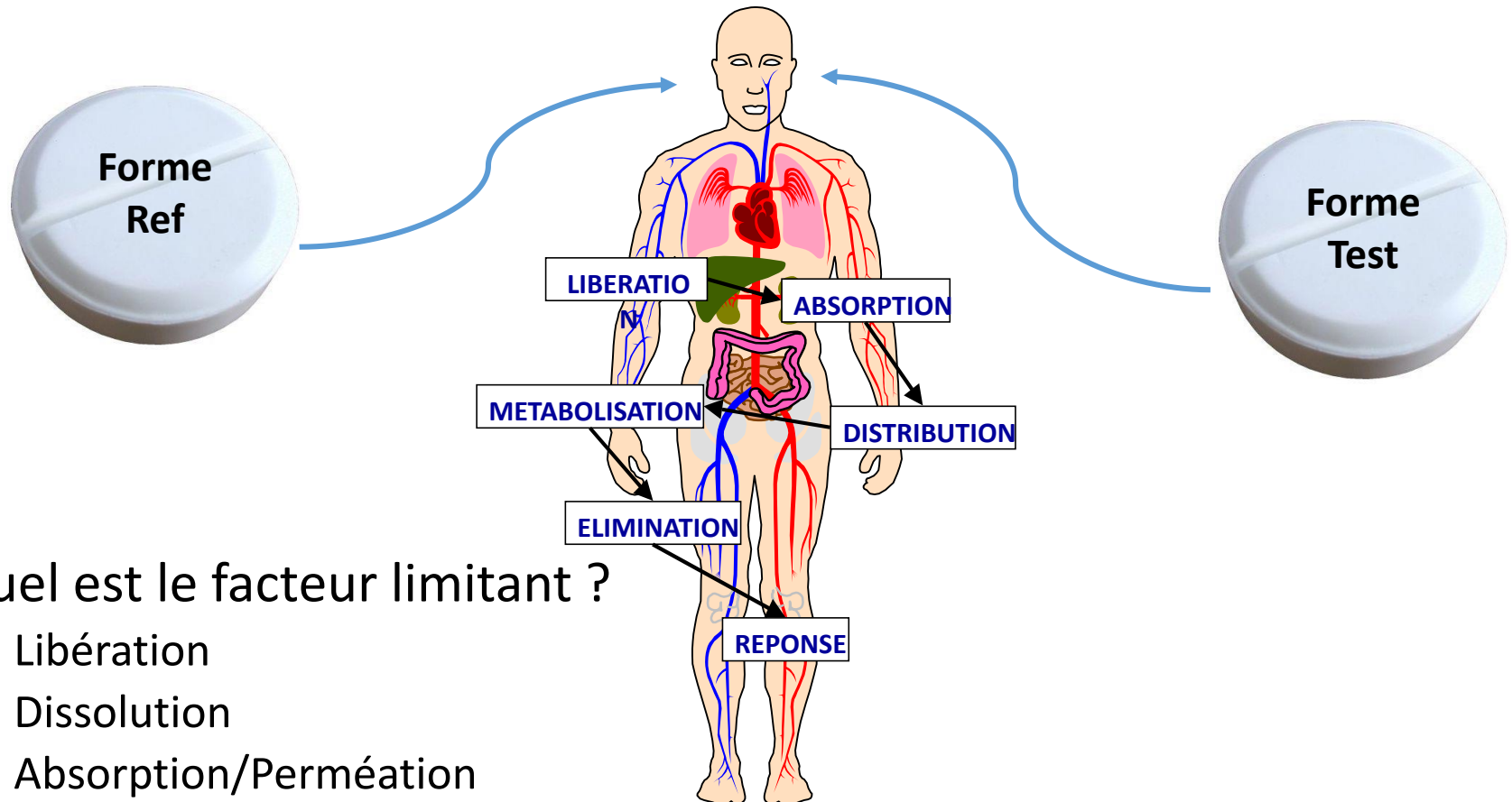
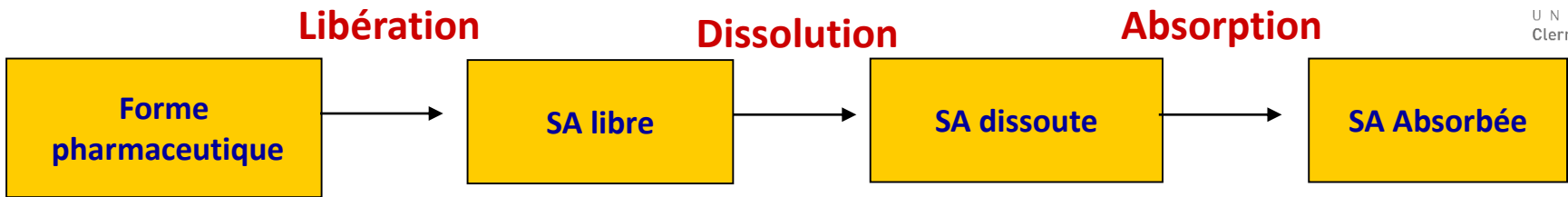
# Les différents types de biowaivers

- Très encadré
- Produit à action systémique:
  - “Évident” par exemple formulation liquide
  - Basé sur la BCS → formes orales solides à libération immédiate, SA de classe I/III (ICH M9), basé sur SA, composition et dissolution *in vitro*
  - De dosage → formes à libération immédiate, formes à libération modifiée si le dosage le plus élevé est passé *in vivo* et est bioéquivalent, basé sur la composition et la dissolution *in vitro*
  - Basé sur les corrélations *in vitro in vivo*
- Produits à administration et actions locales:  
cutanée, nasale, oculaire, auriculaire, dans le tractus gastro intestinal, etc...  
→ règles de composition, de type d'action et de tests *in vitro* pertinents

# Les différents types de biowaivers



# Détermination du facteur limitant



• Quel est le facteur limitant ?

- Libération
- Dissolution
- Absorption/Perméation

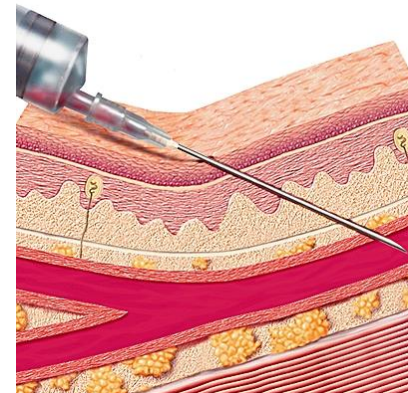
# Biowaivers évident

- Gaz pour inhalation => biowaiver possible
- Solutions
  - Solution aqueuse au moment de l'administration
  - SA en même concentration que dans la forme de référence,
  - Excipients ne doivent pas avoir un effet sur
    - le tube digestif (ex sorbitol, mannitol, etc.),
    - L'absorption (ex. surfactants etc...),
    - La solubilité *in vivo* (ex co-solvents)
    - La stabilité *in vivo*



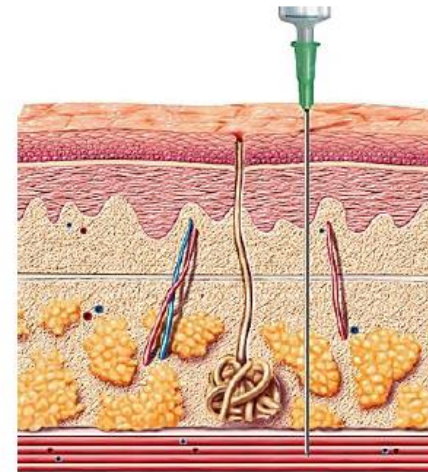
# Biowaivers évident

- Solutions par voie IV
  - Administré sous forme d'une solution contenant la même SA que la forme de référence (même concentration).
  - Pas d'excipient qui interagissent avec la SA ou qui modifient la disposition
- Cas des Liposomes, solutions micellaires et émulsions
  - Lipide pour nutrition: oui
  - Formulations liposomales : non
  - Emulsions: non sauf si l'émulsion n'a aucun rôle dans la libération et la disposition de la SA
  - Formulations micellaires : non sauf si disparition rapide des micelles et aucun rôle dans la libération et la disposition de la SA

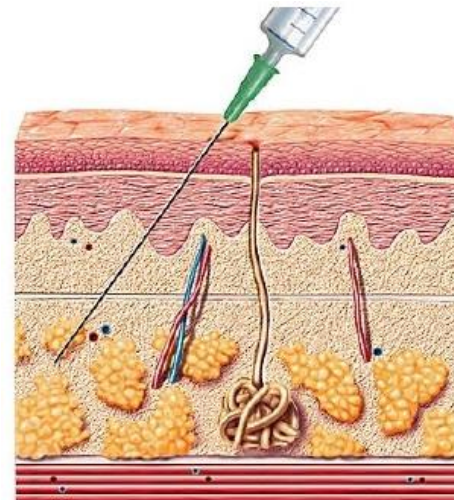


# Biowaivers évident

- Solutions par voie IM SC
  - Solutions aqueuses ou huileuse
- ✓ Même type de solution
- ✓ Même concentration en SA
- ✓ Même excipient
- ✓ Même administration



Intramusculaire IM: dans le tissu musculaire profond (fessier)





# Biowaivers évident

- Produits à application et action locales

Possible en cas de solution, collyres, solutions nasales ou cutanées,

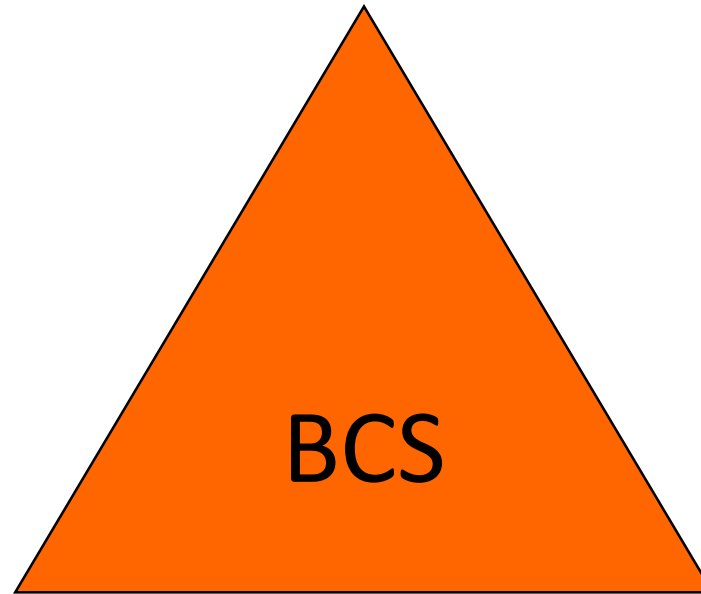
- Même type de solution (aqueuse huileuse),
  - Même concentration en SA.
  - Des petites différences quant aux excipients peuvent être acceptés
- Directive particulière pour les produits à administration orale mais à action locale (TGI)

# Risque de biowaiver

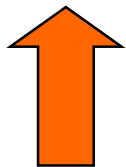
- Toujours indiquer le risque en cas de mauvais biowaiver
  - Sécurité
  - Efficacité

# Biowaiver et BCS

Dose



Dissolution



Solubilité  
Vitesse de dissolution

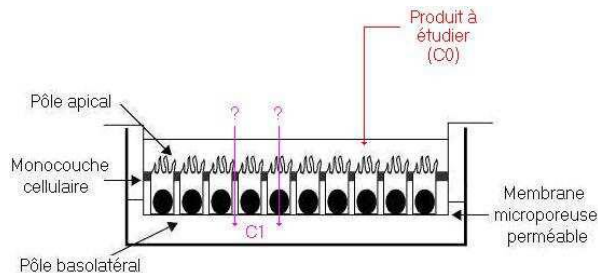
Absorption



Perméabilité  
Mécanismes

# Biowaiver et BCS

- Solubilité dans 250 ml de 3 milieux/pH différents de la dose active (thérapeutique)
- Perméabilité *in vivo*
  - Caco2
  - Animal
  - données humaines en Europe
  - $F > 85\%$  in vivo humain



Classe	Solubilité	Perméabilité
I	Haute	Haute
II	<u>Basse</u>	Haute
III	Haute	<u>Basse</u>
IV	<u>Basse</u>	<u>Basse</u>

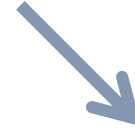
# Biowaiver et BCS

- Evaluation de la perméabilité

La fraction de dose absorbée au niveau intestinal dépend principalement :

- de la concentration en substance active dissoute et donc de **la solubilité de la SA**
- de la **perméabilité de la SA** vis-à-vis de la barrière intestinale.

- Evaluation de la perméabilité intestinale => **TK complexes**



*In vitro*

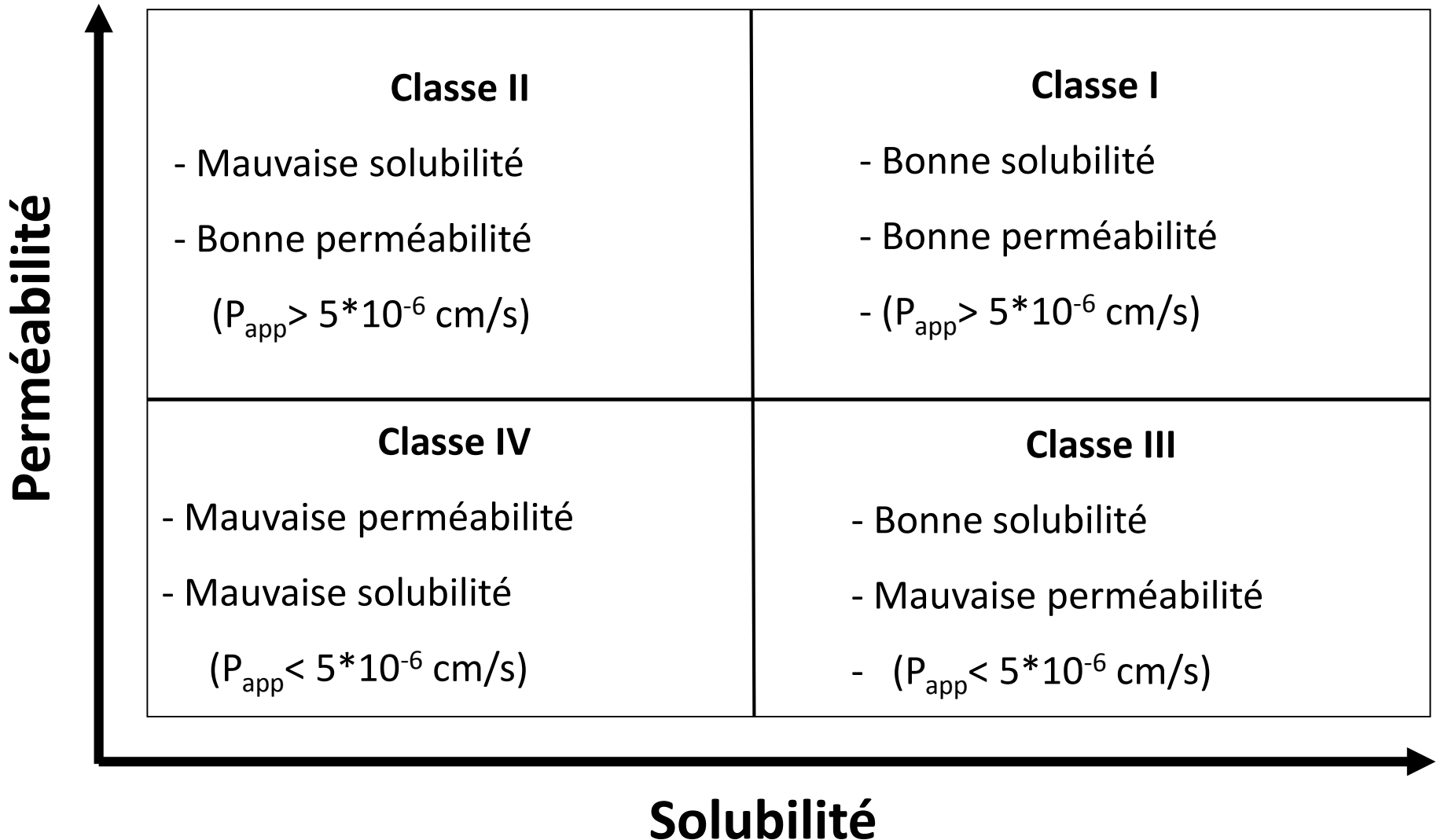
$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \frac{1}{A C_0}$$

*Ex vivo*

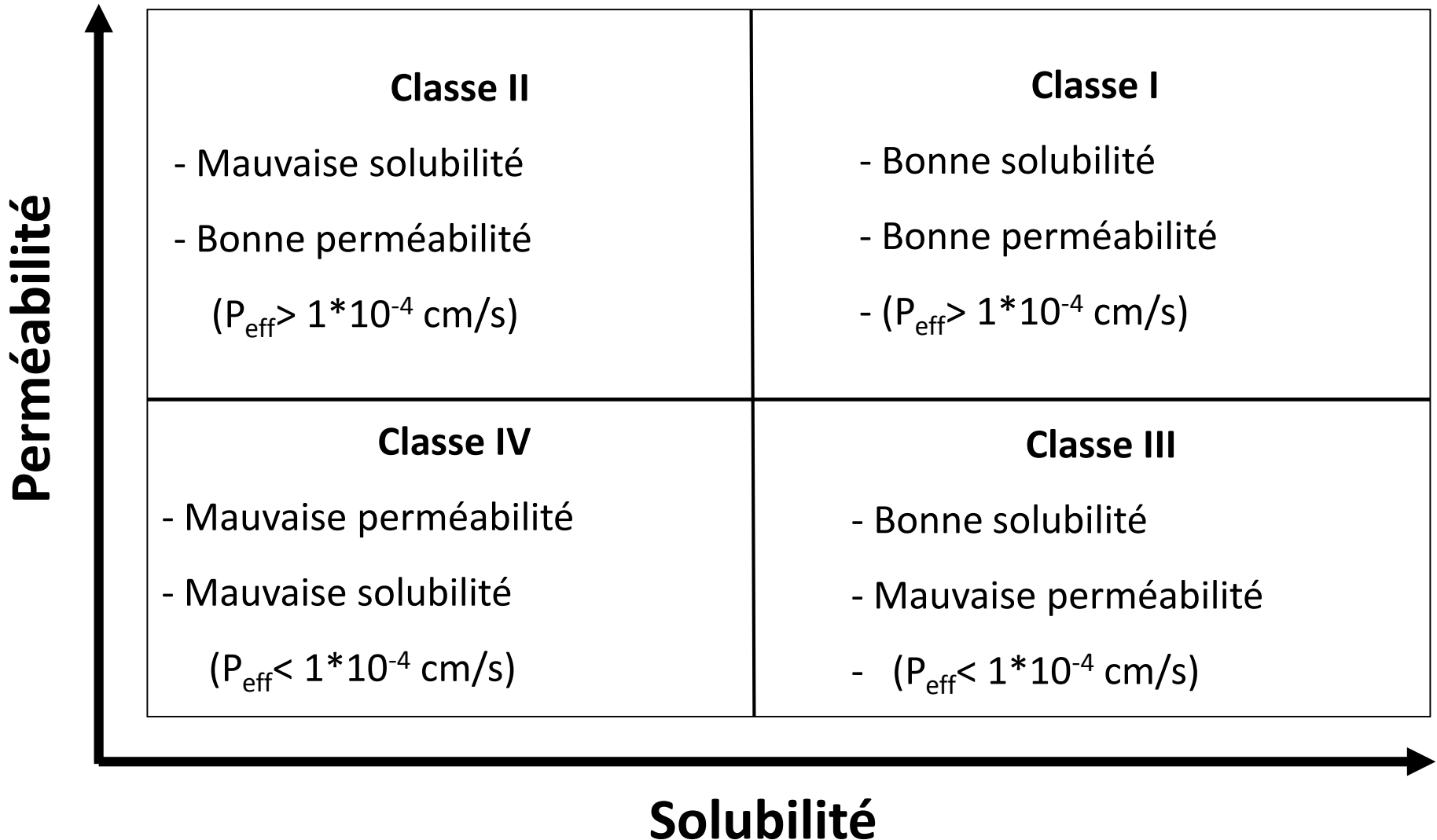
*In vivo*

$$P_{eff} = \frac{Q_{in} \times \ln\left(\frac{C_{in}}{C_{out}}\right)}{2\pi rL}$$

# Biowaiver et BCS



# Biowaiver et BCS



# Biowaiver et BCS

- Formes à libération immédiate orale de même dosage
- Classes
  - Classe I
  - Classe III savoir si biodisponibilité basse liée à la perméabilité ou au métabolisme
    - Métabolisme prendre en compte le type de métabolite ex: oxydatif post perméation car lié aux CYP et non pré perméation
- Pas d'index thérapeutique étroit
- Dissolution rapide
- Formulation et composition identiques/similaires
- Attention aux excipients type sorbitol/surfactants/etc...



# Biowaiver et BCS

- Limites d'application
  - ✓ Forme sublinguale, buccale
  - ✓ Forme à libération modifiée
  - ✓ Orodispersible sauf si pas d'absorption buccale.
  - ✓ Présence d'excipients peuvent interagir avec la solubilisation, la perméation, dans ce cas pouvoir prouver que quantité et qualité identique

## • Soumission

### ✓ Données de solubilité personnelles de la dose thérapeutique la plus élevée

- 3 pH : 1, 4.5 et 6.8
- pKa
- Mesure pH avant et après

### ✓ Donnée de perméabilité personnelle ou de la littérature

- F Biodisponibilité absolue
- Etude de « mass balance »
- Vérifier si F faible si du à perméation, pGp ou métabolisme, dans ce dernier cas voir le type de métabolisme (pas de réduction avant perméation)

### ✓ Dissolution

- 3 pH : 1, 4.5 et 6.8 + QC
- Appareil à panier 100 rpm
- Appareil à palettes 50 rpm
- Volume 900 mL
- Prélèvements : 10, 15, 20 30 et 45 min
- Plusieurs lots Test et Ref

### Résultats

**Classe I et III > 85% en <15 minutes => direct**

**Classe I > 85% en >15 minutes et < 30 minutes => F2**

**Pas de correction du temps latence**

# Biowaiver de dosage

- **Forme à libération immédiate**
  - Bioéquivalence effectuée sur le plus fort dosage
  - Composition proportionnelle, ou PA < 5% qq soit les dosages et reste composition identique
  - PK linéaire
  - Etude à jeun (voir RCP)
  - Même site et procédé de fabrication
  - Même dissolution
    - 3 pH et QC
    - >85% en <15 minutes → OK
    - Sinon F2



**Forme A**



**Forme B**



**Forme C**

# Biowaiver de dosage

- Forme à libération modifiée
  - Fonction types de formulations: prolongée, retardée, multiphasique
  - Même site et procédé de fabrication
  - Bioéquivalence conduite sur le plus fort dosage
  - Composition proportionnelle, ou PA < 5% qq soit les dosages et reste composition identique
  - PK linéaire
  - Distinction
    - (i) distinction Libération prolongée ou Libération retardée
    - (ii) distinction entre monolithique et multiparticulaire
  - En fonction de (i) and (ii) nombre et type d'études diverses et biowaivers possible ou non

Cas des formes  
multiparticulaires  
à libération  
modifiée

dose	Fast study	Fed study	Steady state
40 mg	✓	✓	✓
20 mg	W	W	W
10 mg	W	W	W

# Biowaiver de dosage

- Proportionnel
  - Ratio en excipients et SA le même
  - Exclure l'enrobage, les colorants, les arômes et l'enveloppe de la gélule
  - Les autres SA peuvent être considéré comme « excipients » dans les calculs
- « Pseudo proportionnel » règle 5%
  - SA < 5% du noyau ou du contenu de la gélule
  - Soit uniquement la quantité de SA change
  - La différence en SA est compensé par un diluant
- Même fabrication et site et même dissolution



**Forme A**



**Forme B**



**Forme C**

# Biowaiver de dosage

- « Fixed Dose Combination »
  - Proportionnelle pour tous les actifs
  - L'un est considéré comme « excipient » par rapport à l'autre dans les calculs
  - Si comprimés bicouche chaque couche est considérée séparément

# Aspects réglementaires

Les contraintes réglementaires,  
Comment soumettre une étude de biodisponibilité ?  
Présentation pour les autorités et recevabilité des études,  
Risque économique versus risque réglementaire.

- Partie 2.4 biblio
- Partie 2.5 biblio plus rappel étude
- Ne pas oublier 2.7.1 => annexe 4 directive dont les dissolutions
- Ne pas traiter les biowaivers comme accessoire
- Bien anticiper les questions y.c. les plus aberrantes!
- Bien anticiper les délais, le risque des divers types de dossier

# Merci