

Bioéquivalence : Enjeux et Défis Tunis 5-6 avril 2019

# Les études de bioéquivalence pourquoi est-ce nécessaire

J-M. Cardot

Université Clermont Auvergne

28 place H. Dunant

63001 Clermont-Fd France

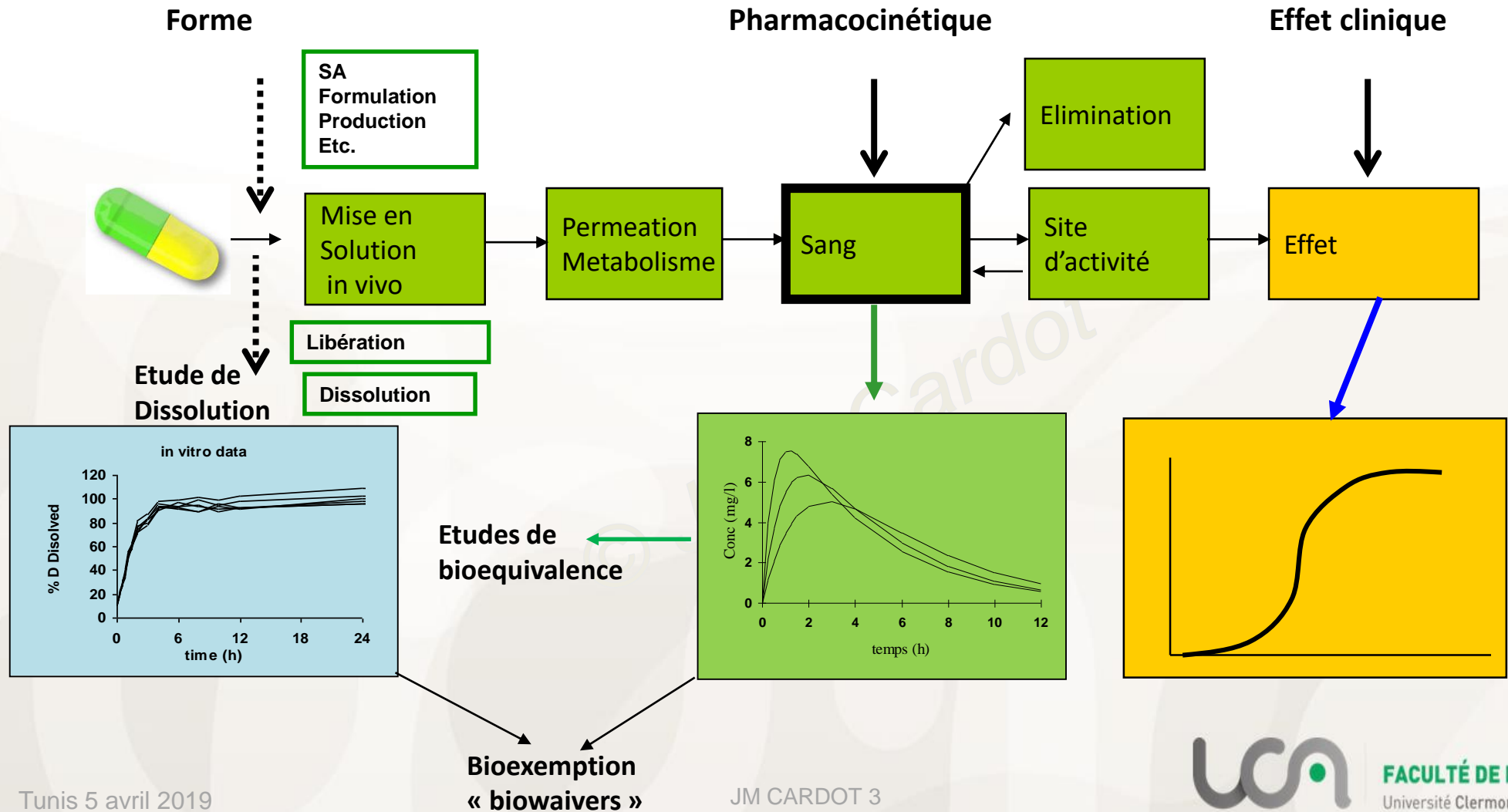
Email: [j-michel.CARDOT@uca.fr](mailto:j-michel.CARDOT@uca.fr)

L'auteur déclare conseiller des laboratoires pharmaceutiques dont Sanofi, Novartis, Sandoz, GSK, Roche, BI, Substipham, Abbott, Biogaran, Fresenius, UCB, etc...

# Introduction - Définitions

© J-M. Cardot

# Généralités



# Biodisponibilité

- Biodisponibilité:
  - Quantité qui atteint le sang à partir de la forme
  - Vitesse d'entrée dans l'organisme
- En pratique
  - AUC
  - Cmax/Tmax
- Etudes de bioéquivalence => prouver l'équivalence des biodisponibilités

# Facteurs modifiants le biodisponibilité

© J-M. Cardot

# Galénique

- La forme pharmaceutique
  - Le principe actif : qualité, solubilité, taille des particules, etc...
  - Les excipients, action des excipients : sorbitol, mannitol, tensio-actifs, etc...
  - Le processus de fabrication
- La voie d'administration
- Type d'administration
  - Broyage (ne pas faire sur forme LP ou LR),
  - Mélange,
  - ...

# La physiologie

- Modification de l'effet de premier passage hépatique (inhibiteur enzymatique, inducteur enzymatique) liée par exemple à la vitesse d'entrée (et de libération)
- Rythme circadien
- Activité des transporteurs d'efflux (glycoprotéine P)
- Fonction hépatique/rénale altérée (âge, pathologie)
- Liaison protéine Co administration
- Temps transit : constipation, diarrhée
- Grossesse, etc...

# L'alimentation

- Prise à jeun ou non
- Type d'aliment et quantité
  - Matières grasses
  - Sucre
  - Alcool
- Température/composition/ténuité des aliments



# Les comédications

- Absorption : sites, compétition pGp, ...
- Métabolisation : saturation enzymatique, inhibition ou induction
- Élimination : compétition
- Liaisons protéiques
- Etc....

# Bioéquivalence et génériques

© J-M. Cardot

# Études de bioéquivalence

- Permettent de tester in vivo l'équivalence entre deux médicaments/formulations
  - Reconnues dans de nombreux pays => devenues un « standard » de la soumission de dossiers
  - Se font dans des conditions standardisées sur des volontaires sains (sauf exceptions : dans certains cas ce sont des malades)
- ⇒ Demandées dans de nombreux pays
- ⇒ Prendre en compte éthique, design étude et données

# Études de bioéquivalence

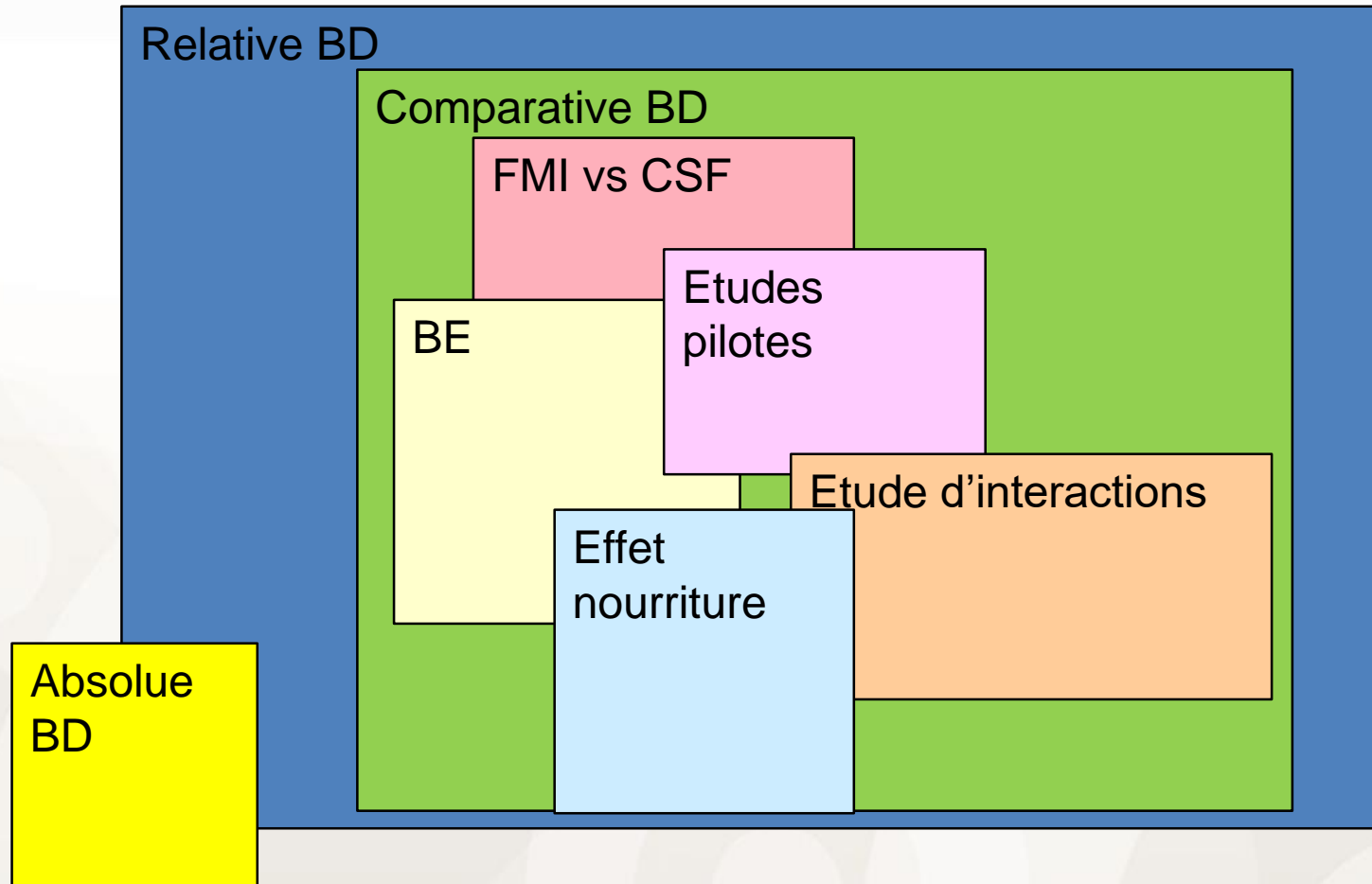
- Doivent apporter un degré de preuve suffisant
- Permettent ainsi d'assurer que les performances sont identiques en terme de concentration sanguine
- Si les concentrations sanguines sont équivalentes = même sécurité et même efficacité

⇒ Importance de la bioanalyse

# Etudes de BE

- La démonstration de la BE peut être demandée
  - Générique
  - Variation
  - FDC : fixed dose combination
  - Extension
  - Hybride
  - Nouvelle entité chimique : changement de formule, liaison forme utilisée études cliniques à forme commerciale, transposition échelle, etc....

# Exemples d'études



# Etudes de BE

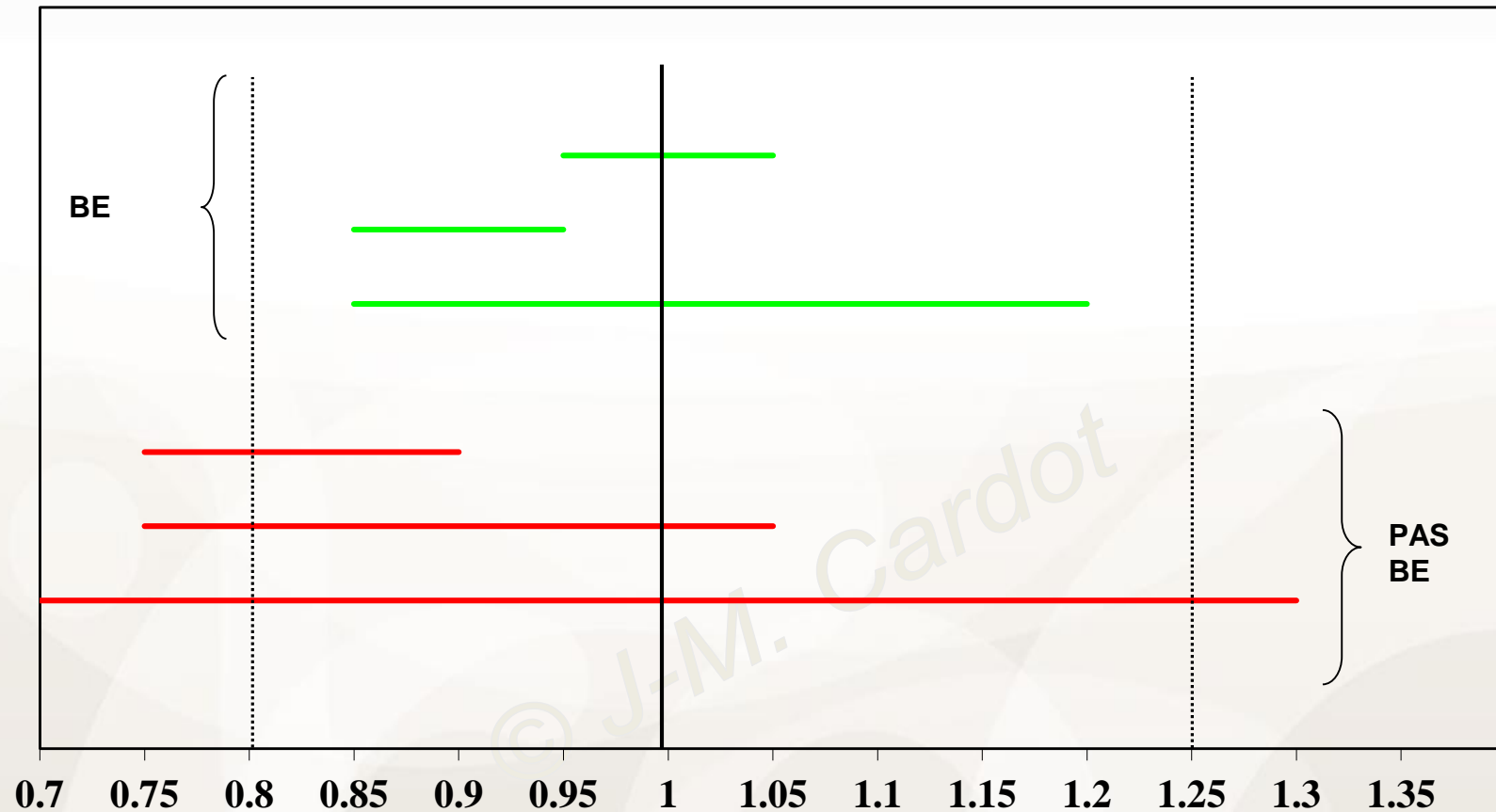
- Postulat de base :
    - le sujet est sa propre référence, il y a une période de sevrage (wash-out) entre deux administrations
    - Évaluation de la formulation et le principe actif : même courbes sanguine donc même sécurité et efficacité
    - Pour les formes LI : étude chez le sujet sain en dose unique à jeun sauf indication contraire
    - Pour les formes LM étude dose unique à jeun et avec alimentation et en plus pour les formes LP étude en doses multiples
- ⇒ importance de la mise en place, du design, du nombre de sujets et des prélèvements
- ⇒ Cas particuliers selon les formes

# Évaluation cas général

- Analyse de variance sur données transformées en Logarithmes: Ln AUC et Ln Cmax
  - Suivi de l'analyse IC 90% du rapport Test/Reference
    - Limites 0.8000-1.2500
    - Mêmes normes pour Cmax et AUC (sauf exceptions)
- ⇒ Importance des données et de l'analyse statistique



# IC resultats



⇒ Comprendre l'analyse statistique et avoir le bon nombre de sujets

# Générique

- Générique :
  - Même substance active (SA) qualitative et quantitative que la référence
  - Même composition qualitative et quantitative en excipient critique que la référence
  - Approximativement même masse que la référence
  - Même « formulation » que la référence, cas spécifiques LI
  - Même biodisponibilité que la référence

# Référence

- Générique : le produit leader sur le marché ou produit princeps ? => innovateur
  - Référence : médicament qui a déposé le dossier complet
  - Référence (hors générique : princeps): produit utilisé dans les études cliniques ou son équivalent commercialisé
- ⇒ Bien choisir la référence et prouver qu'elle reflète ce qui est sur le marché

# Test

- Toutes les données sur les lots tests doivent être fournies
- Lot tests : 1/10 taille finale ou 100 000 unités
- Procédé de fabrication industriel ou industrialisable
- Résultats semblables aux autres lots industriels à démontrer
- La qualité constante est un prérequis

# Exemption d'études de bioéquivalence

© J-M. Cardot

# « Biowiavers » : bioexemption

- Dans certains cas il n'est pas nécessaire de faire des études de bioéquivalence
- Laboratoires peuvent prouver par des études in vitro la certitude de la même sécurité, efficacité
- Très encadré

⇒ Importance des données in vitro de dissolution

# Biowaiver types

- Produit à action systémique :
    - “Évident”: par exemple formulation liquide
    - Basé sur la BCS: formes orales solides à LI, SA de classe I/III (ICH M9), basé sur SA, composition et dissolution vitro
    - De dosage: formes LI, LM si le dosage le plus élevé est passé in vivo et est bioéquivalent, basé sur la composition et les dissolutions vitro
    - Basé sur les corrélations in vitro in vivo pour les LM
- ⇒ Mise en place des biowaiver dosage, BCS, etc...

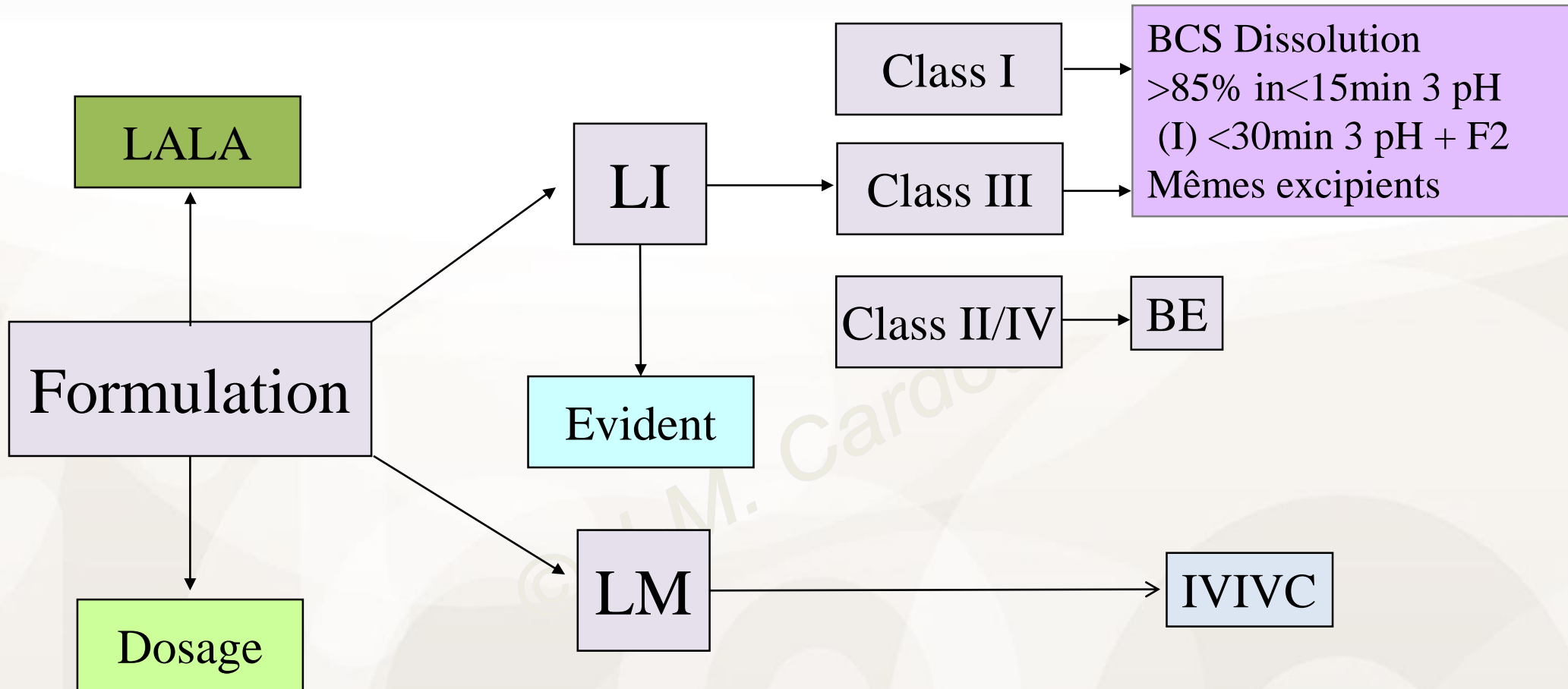
# Biowaiver types

- Produits à administration et action locales :  
topiques, nasale, oculaire, auriculaire, dans le tractus gastro intestinal, etc... règles de composition, de type d'action et de tests in vitro pertinents

© J-M. Cardot



# Biowaivers



# Prenons un peu de recul sur les limites

Adapté de JF BERGMANN

La Lettre du Pharmacologue • Vol. 28 - n°2 - avril-mai-juin 2014

Clinique thérapeutique, service de médecine interne A, hôpital Lariboisière, Paris

# Prenons un peu de recul 1/3

- Limites 0.8000-1.2500
  - Celle de l'intervalle de confiance et non de la différence entre 2 formulations
  - La différence entre les 2 formulations est de 5 ou au maximum 10%
- Quelle est la variabilité ?
  - Entre 2 prises (intra individuelle fonction état de la personne, du comportement de la molécule)
  - Entre 2 individus (inter individuelle fonction des facteurs individuels, des comédications etc...)
  - Entre 2 comprimés

# Prenons un peu de recul 2/3

- Relativisons, les doses des médicaments classiques sont elles adaptées ?
  - Au poids
  - A toutes les variations de clairances rénales ?
  - Aux différences d'heures de prises ?
  - Le médecin fait-il principalement des prescriptions « moyennes » ou des prescriptions toujours individualisées au début d'un traitement ?

# Prenons un peu de recul 3

- Les ajustements de posologie des médicaments classiques se font-ils par paliers de 5% ? Non, ils se font par une augmentation du nombre d'unité de prise
- Les excipients des génériques sont ils moins bien supportés? Non, quelque-fois ce sont ceux du princeps
- Les formules sont elles moins élaborées? Non elles sont plus modernes ... et souvent moins variables que le princeps

# Conclusion

© J-M. Cardot

# Études de bioéquivalence

- Permettent de démontrer la similarité entre le test et le référence
- Replètent, dans des conditions standardisées, la performance de la formulation

# Points clefs

- Les laboratoires et les autorités doivent s'assurer de la qualité constante
  - Des SA
  - Des productions
- Ils doivent suivre la pharmacovigilance  
=> Médecin-pharmacien-malade doivent être convaincus de la similitude