



LIGNES DIRECTRICES RELATIVES AUX EXIGENCES DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET D'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE

LIGNES DIRECTRICES DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

Direction de l'enregistrement des produits pharmaceutiques

Aout 2025

Issue date :16/08/2025

Effective date:24/09/2025

Version :00



SOMMAIRE

1. **Introduction**
 - 1.1. Contexte
 - 1.2. Cadre juridique
2. **Définitions**
3. **Cas d'exigence d'une étude d'équivalence thérapeutique**
4. **Cas d'exonération d'une étude d'équivalence thérapeutique**
5. **Considérations générales pour la conduite d'une étude de bioéquivalence**
 - 5.1. Choix du produit de référence
 - 5.2. Exigences pour le produit test
 - 5.3. Population de l'étude
 - 5.4. Conception de l'étude
 - 5.5. Nombre de sujets requis
 - 5.6. Condition de jeûne ou de prise alimentaire
 - 5.7. Dosage à étudier:
 - 5.7.1. Critères généraux d'exonération des dosages supplémentaires
 - 5.7.2. Cas des substances actives à pharmacocinétique linéaire
 - 5.7.3. Cas des substances actives à pharmacocinétique non linéaire
 - 5.7.4. Approche des extrêmes "bracketing"
 - 5.8. Analytes à mesurer :
 - 5.8.1. Composé parent versus métabolites
 - 5.8.2. Enantiomères versus racémate
 - 5.8.3. Utilisation des données urinaires
 - 5.8.4. Composés endogènes
 - 5.9. Prélèvements:
 - 5.9.1. Médicaments à longue demi-vie et considérations relatives à l'AUC tronquée
 - 5.9.2. Cas d'une étude à dose multiple
 - 5.9.3. Prélèvement urinaires
 - 5.9.4. Substances endogènes
 - 5.9.5. Exposition précoce
 - 5.10. Paramètres pharmacocinétiques et limites d'acceptation
 - 5.10.1. Cas des médicaments à index thérapeutique étroit
 - 5.10.2. Cas des médicaments hautement variables
6. **Cas particuliers :**
 - 6.1. Association à dose fixe
 - 6.2. Dépendance au pH
 - 6.3. Médicaments inhalés par voie orale
7. **Documentation requise pour une étude de bioéquivalence**
8. **Références bibliographiques**
9. **Annexes**

1. INTRODUCTION :

1.1. Contexte :

On considère que deux médicaments contenant la même substance active sont interchangeables s'ils ont démontré une équivalence thérapeutique par des essais *in vivo* et/ou *in vitro*. Certains médicaments sont exonérés des essais d'équivalence thérapeutique.

La bioéquivalence est un essai d'équivalence thérapeutique *in vivo* réalisable pour les médicaments à action systémique. Cette ligne directrice a pour but de définir les exigences relatives à la conduite des essais de bioéquivalence et d'équivalence thérapeutique.

Les principes décrits dans cette ligne directrice s'appliquent aux formes pharmaceutiques orales à libération immédiate et à action systémique telles que les comprimés, les gélules et les granulés ou poudres pour suspension buvable. Ils sont également applicables aux médicaments non administrés par voie orale à action immédiate pour lesquels le recours à des mesures d'exposition systémique est approprié pour établir la bioéquivalence, par exemple, certains médicaments rectaux, inhalés et nasaux.

Les écarts par rapport aux recommandations de cette ligne directrice peuvent être acceptables si une justification scientifique appropriée est fournie.

1.2. Cadre législatif :

Cette ligne directrice s'applique aux demandes d'enregistrement des médicaments humains soumises au niveau de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) conformément aux textes réglementaires en vigueur :

Décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques. Journal officiel N°69.

Arrêté du 27 Safar 1443 correspondant au 4 octobre 2021 fixant les critères d'exonération des médicaments génériques et biothérapeutiques similaires de l'étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique ainsi que la liste de ces médicaments. Journal officiel N°87.

2. DEFINITIONS :

Bioéquivalence : *Deux produits pharmaceutiques sont bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents ou s'ils sont des alternatives pharmaceutiques et que leur biodisponibilité, en termes de vitesse (C_{max} et t_{max}) et de degré d'absorption (aire sous la courbe), après administration de la même dose molaire dans les mêmes conditions, est similaire à un tel degré que l'on peut s'attendre à ce que leurs effets soient essentiellement les mêmes.*

Equivalence thérapeutique : *Deux produits pharmaceutiques sont considérés comme thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents ou s'ils sont des alternatives pharmaceutiques et que, après administration à la même dose molaire, leurs effets, tant en termes d'efficacité que de sécurité, sont essentiellement les mêmes lorsqu'ils sont administrés aux patients par la même voie dans les conditions spécifiées dans l'étiquetage. Cela peut être démontré par des études d'équivalence appropriées, telles que des études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, cliniques ou in vitro.*

Equivalence pharmaceutique : *deux produits sont des équivalents pharmaceutiques s'ils contiennent la même quantité molaire du même principe actif dans la même forme posologique, s'ils répondent à des normes comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie. L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement une équivalence thérapeutique, car les différences dans les propriétés à l'état solide principes actifs, les excipients et/ou le processus de fabrication et d'autres variables peuvent entraîner des différences dans les performances du produit.*

Alternatives pharmaceutiques : *deux produits sont des alternatives pharmaceutiques s'ils contiennent le ou les mêmes principes actifs mais diffèrent par leur forme posologique (par exemple, comprimés ou gélules), leur dosage et/ou leur forme chimique (par exemple, différents sels ou différents esters). Les alternatives pharmaceutiques délivrent la même fraction active par la même voie d'administration, mais ne sont pas par ailleurs pharmaceutiquement équivalentes. Elles peuvent ou non être bioéquivalentes ou thérapeutiquement équivalentes au produit de comparaison.*

Médicament générique : *tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de son équivalence thérapeutique démontrée par des études appropriées.*

Médicament de référence : *Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Elle doit présenter une efficacité, une innocuité et une qualité établies sur la base d'un dossier d'enregistrement complet (princeps).*

Exonération ou waiver : *dispense du médicament générique d'essais d'équivalence thérapeutique.*

Bio-exonération ou Biowaiver : *dispense du médicament générique des études de bioéquivalence ou d'essais d'équivalence thérapeutique in vivo.*



3. CAS D'EXIGENCE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE :

a) les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique, lorsqu'un ou plusieurs des critères suivants s'appliquent :

i) index thérapeutique étroit (marge efficacité/ sécurité), courbe dose-réponse abrupte ou nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique ;

ii) pharmacocinétique compliquée : une absorption variable ou incomplète, une pharmacocinétique non linéaire, une élimination pré-systémique ou un métabolisme élevé ($\geq 70\%$) lors du premier passage ;

iii) proportion élevée des excipients par rapport aux principes actifs ;

b) les produits à libération continue et autres types de produits à libération modifiée destinés à agir par absorption systémique ;

c) les associations à doses fixes ayant une action systémique si au moins un principe actif requiert une étude de bioéquivalence ;

d) les produits oralement inhalés à action non systémique : suspensions pour nébulisation, les inhalateurs de poudre sèche ou les inhalateurs doseurs sous pression en solution ou en suspension.

4. CRITERES D'EXONERATION DES ETUDES D'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE :

a) les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale sous la forme de :

* solution aqueuse contenant le même principe actif à la même concentration molaire que la spécialité de référence et des excipients identiques ou similaires et à des concentrations comparables à celles de la spécialité de référence. Certains excipients (ex. tampon, conservateur et antioxydant) peuvent être différents à condition qu'il puisse être démontré que le(s) changement(s) apporté(s) à ces excipients n'affecte(nt) pas la sécurité et/ou l'efficacité du produit pharmaceutique ;

* solution huileuse avec utilisation du même véhicule ;

* solution micellaire, solution contenant des agents complexant ou une solution contenant des cosolvants de la même composition qualitative et quantitative des excipients fonctionnels.

b) les médicaments destinés à être administrés par la voie orale présentés sous forme de solutions ou de formes pharmaceutiques destinées à être solubilisés avant l'absorption (effervescent), contenant le même principe actif à la même concentration molaire que la spécialité de référence, et des excipients de même groupe fonctionnel à des concentrations similaires (si la substance active appartient à la classe BCS I) et des mêmes excipients à des concentrations similaires (pour les substances actives appartenant aux autres classes BCS) ;

- c) les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution et la solution obtenue répond aux critères ci-dessus ;
- d) les gaz médicaux ;
- e) les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique préparés sous forme d'une solution aqueuse contenant le même principe actif à la même concentration molaire que la spécialité de référence et des excipients identiques à des concentrations similaires à celles de la spécialité de référence. Certains excipients (conservateur, tampon, substance ajustant la tonicité ou agent épaississant) peuvent être différents à condition que leur utilisation ne soit pas susceptible d'affecter la biodisponibilité, la sécurité et/ou l'efficacité du produit ;
- f) les médicaments à usage topique préparés sous forme de solutions aqueuses et contenant le(s) même(s) principe(s) actif(s) à la même concentration molaire et les mêmes excipients à des concentrations similaires (il convient de noter qu'une exonération ne s'appliquerait pas à d'autres formes topiques telles que les gels, les émulsions ou les suspensions, mais pourrait s'appliquer à des solutions huileuses si la composition du véhicule est suffisamment similaire) ;
- g) solutions aqueuse pour nébulisation ou gouttes nasales, destinés à être administrés à l'aide d'un dispositif essentiellement similaire contenant le même principe actif à la même concentration molaire que la spécialité de référence et des excipients identiques à des concentrations similaires à celles de la spécialité de référence. Elles peuvent inclure différents excipients à condition que leur utilisation ne soit pas susceptible d'affecter la biodisponibilité, la sécurité et/ou l'efficacité du produit.

Pour les situations (b), (c), (e), (f) et (g) ci-dessus, il incombe au demandeur de démontrer que les excipients dans le médicament générique sont identiques et à des concentrations similaires que celles du produit de référence ou, le cas échéant, que leur utilisation n'est pas susceptible d'affecter la biodisponibilité, la sécurité et/ou l'efficacité du produit.

5. CONSIDERATIONS GENERALES POUR LA CONDUITE D'UN ESSAI DE BIOEQUIVALENCE :

5.1. Choix du produit de référence :

Le choix du produit de référence doit être justifié.

Le produit de référence doit être autorisé par l'ANPP ou par une autre autorité compétente stricte du médicament, et commercialisé

Si le médicament innovant ou princeps n'est plus commercialisé au niveau international, le choix du médicament de référence utilisé alternativement doit être justifié.

5.2. Exigences pour le produit test :

Le produit test utilisé dans l'étude doit être représentatif du produit à commercialiser.

- Pour les formes solides orales à action systémique:

- Le produit test doit généralement provenir d'un lot d'au moins 1/10 de l'échelle de production industrielle ou de 100 000 unités, selon la valeur la plus élevée, sauf justification contraire.

Dans le cas d'un lot de production inférieur à 100 000 unités, le lot de production complet est requis.

- La caractérisation et la spécification des attributs de qualité critiques du médicament, tels que la dissolution, doivent être établies à partir du lot test, c'est-à-dire du lot pour lequel la bioéquivalence a été démontrée.

Sauf justification contraire, la teneur dosée du lot utilisé comme produit test ne doit pas différer de plus de 5 % de celui du lot utilisé comme produit de référence, déterminée selon la procédure proposée pour les tests de qualité de routine du produit test.

- Pour les autres formes pharmaceutiques à libération immédiate à action systémique, la justification de la représentativité du lot test doit être établie de la même manière.

5.3. Population de l'étude :

Afin de réduire la variabilité non liée aux différences entre les produits, l'étude doit normalement être réalisée sur des sujets sains, à moins que le médicament ne présente des problèmes de sécurité qui rendent cette approche contraire à l'éthique.

Si le profil de sécurité du médicament empêche son administration à des volontaires sains ou les effets pharmacologiques sont considérés comme inacceptables pour ces sujets, l'étude devra être réalisée chez des patients.

5.4. Conception de l'étude :

Un plan croisé randomisé, à dose unique, à deux périodes et deux séquences est recommandé pour comparer deux formulations, car les études à dose unique fournissent les conditions les plus sensibles pour détecter les différences dans le taux et l'étendu de l'absorption.

Les périodes de traitement doivent être séparées par une période de *wash out* suffisamment longue d'au moins 5 demi-vies d'élimination.

Une étude à doses multiples peut être conduite chez des patients si une étude à dose unique ne peut être réalisée soit chez des sujets sains pour des raisons de sécurité et/ou de tolérabilité, soit chez des patients pour des raisons éthiques.

Pour une étude à doses multiples, le protocole de l'étude doit inclure un nombre approprié d'administrations du médicament pour atteindre l'état d'équilibre.

Une conception parallèle peut être utilisée lorsqu'une conception croisée n'est pas pratique en raison de la nécessité d'une période de *wash out* prolongée. C'est le cas pour les médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination, Dans cette situation, des précautions particulières doivent être prises pour garantir des données démographiques similaires dans chacun des groupes de traitement.

D'autres designs sont acceptables s'ils sont scientifiquement justifiés.

5.5.Nombre de sujets requis :

La détermination du nombre de sujets à inclure dans l'étude de bioéquivalence doit être basée sur un calcul approprié de la taille échantillonnale pour obtenir une puissance et une erreur de type 1 prédéfinies.

Tous les paramètres de calcul doivent être renseignés.

Un nombre suffisant de sujets doit être recruté pour tenir compte d'éventuels perdus de vue ou sorties de l'essai.

Le nombre de sujets évaluables dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12 pour une conception croisée ou à 12 par groupe de traitement pour une conception parallèle.

5.6.Condition de jeun ou de prise alimentaire :

L'étude doit être réalisée dans des conditions standardisées qui minimisent la variabilité afin de mieux détecter les différences pharmacocinétiques potentielles entre les produits médicamenteux.

- En général, la bioéquivalence peut être démontrée dans une seule étude menée à jeun qui fournit généralement une plus grande discrimination entre les profils pharmacocinétiques des produits test et référence.
- Cependant, les aliments peuvent avoir un impact différentiel sur l'absorption du principe actif ce qui empêcherait l'extrapolation des résultats de la bioéquivalence entre l'état à jeun et non à jeun. Dans de tels cas, la bioéquivalence après prise d'un repas standard doit être démontrée.

D'une manière générale, le choix de la condition de jeun ou de prise alimentaire dépend du mode d'administration décrit dans le RCP du produit de référence ainsi que des propriétés du principe actif et de la formulation du produit ;

Une justification doit être fournie pour la sélection du type d'étude.

5.7.Dosage à étudier :

S'il existe plusieurs dosages du produit test, il peut être suffisant d'établir la bioéquivalence pour seulement un ou deux dosages, en fonction de la proportionnalité de la composition entre les différents dosages et d'autres conditions liées au produit décrites ci-dessous.

Le(s) dosage(s) à évaluer dépend(ent) aussi de la linéarité pharmacocinétique de la substance active. En cas de pharmacocinétique non linéaire (c'est-à-dire une augmentation de l'AUC non proportionnelle à l'augmentation de la dose), il peut y avoir une différence, entre les différents dosages, de la sensibilité afin de détecter les différences potentielles entre les formulations.

5.7.1. Critères généraux d'exonération des dosages supplémentaires :

Les exigences générales suivantes doivent être respectées lorsqu'une exonération pour des dosages supplémentaires est demandée :

- a) les produits pharmaceutiques sont fabriqués selon le même procédé de fabrication,
- b) la composition qualitative des différents dosages est la même,
- c) des données de dissolution *in vitro* appropriées doivent confirmer que l'exonération pour les dosages supplémentaires est bien fondée.
- d) la composition des dosages 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 tous les dosages (pour les produits à libération immédiate, les composants d'enrobage, l'enveloppe de la gélule, les agents colorants et aromatisants ne sont pas tenus de suivre cette règle),

En cas d'écart par rapport à la composition quantitative proportionnelle, la condition d) est toujours considérée comme remplie si les conditions i) et ii) ou i) et iii) ci-dessous s'appliquent au dosage utilisé dans l'étude de bioéquivalence et au(x) dosage(s) pour lequel(s) une exonération est considérée:

- i) La quantité de substance active est inférieure à 5 % du poids du noyau du comprimé ou du contenu de la gélule.
- ii) Les quantités des différents excipients du noyau ou du contenu de la gélule sont les mêmes pour les dosages concernés et seule la quantité de substance active est modifiée.
- iii) La quantité d'une matière de remplissage (diluant) est modifiée pour tenir compte de la variation de la quantité de substance active. Les quantités des autres excipients du noyau ou du contenu des gélules doivent être les mêmes pour les dosages concernés.

5.7.2. Cas des substances actives à pharmacocinétique linéaire :

- Pour les produits pour lesquels toutes les conditions a) à d) ci-dessus sont remplies, il suffit d'établir la bioéquivalence pour un seul dosage. L'étude de bioéquivalence doit en général être réalisée avec le dosage le plus élevé.
- Pour les produits ayant une pharmacocinétique linéaire et où la substance active est hautement soluble, la sélection d'un dosage inférieur au dosage le plus élevé est également acceptable si cela est justifié.

La sélection d'un dosage inférieur peut également être justifiée si la concentration la plus élevée ne peut pas être administrée à des volontaires sains pour des raisons de sécurité ou de tolérance.

En outre, si des problèmes de sensibilité de la méthode analytique empêchent des mesures suffisamment précises de la concentration plasmatique après l'administration d'une dose unique du dosage le plus élevé, une dose plus élevée peut-être sélectionnée (de préférence plusieurs unités du dosage le plus élevé) qui 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 aucune limitation de l'absorption ou de la solubilité à cette dose.

5.7.3. Cas des substances actives à pharmacocinétique non linéaire :

Pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation plus que proportionnelle de l'AUC avec l'augmentation de la dose sur la plage des doses thérapeutiques, l'étude de bioéquivalence doit en général être réalisée sur le dosage le plus élevé.

Comme pour les médicaments à pharmacocinétique linéaire, le recours à un dosage plus faible peut être justifié si le dosage le plus élevé ne peut pas être administré à des volontaires sains pour des raisons de sécurité ou de tolérance.

De même, une dose plus élevée peut-être utilisée en cas de problèmes de sensibilité de la méthode analytique conformément aux recommandations émises ci-dessus pour les produits à pharmacocinétique linéaire.

Pour les médicaments dont l'AUC augmente de manière non proportionnelle avec l'augmentation de la dose dans la plage des doses thérapeutiques, la bioéquivalence doit dans la plupart des cas être établie à la fois pour le dosage le plus élevé et pour le dosage le plus faible (ou un dosage dans la plage linéaire), c'est-à-dire 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 et si les conditions a) à d) ci-dessus sont remplies et si les produits test et de référence ne contiennent aucun excipient susceptible d'affecter la motilité gastro-intestinale ou les protéines de transport, il suffit de démontrer la bioéquivalence pour le dosage le plus faible (ou à un dosage dans la plage linéaire).

La sélection d'autres dosages peut être justifiée s'il existe des problèmes de sensibilité analytique empêchant une étude avec le dosage le plus faible ou si le dosage le plus élevé ne peut pas être administré à des volontaires sains pour des raisons de sécurité ou de tolérance.

5.7.4. Approche des extrêmes “*bracketing*” :

Lorsqu’une évaluation de la bioéquivalence à plus de deux dosages est nécessaire, par ex. en raison d’un écart par rapport à 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 dosages sélectionnés représentent les extrêmes, soit le dosage le plus élevé et le dosage le plus faible ou les deux dosages dont la composition diffère le plus, de sorte que toute différence de composition des dosages restants soit couverte par les deux études réalisées.

Lorsqu’une évaluation de la bioéquivalence est nécessaire à la fois à jeun et non à jeun et à deux dosages en raison d’une absorption non linéaire ou d’un écart par rapport à la composition proportionnelle, il peut suffire d’évaluer la bioéquivalence à jeun et non à jeun pour un seul dosage.

L’exonération soit de l’étude à jeun ou non à jeun pour les autres dosages peut être justifiée sur la base de connaissances antérieures et/ou de données pharmacocinétiques de l’étude menée sur le dosage testé à jeun et non à jeun.

La condition sélectionnée (à jeun ou non à jeun) pour tester les autres dosages doit être celle qui est la plus sensible pour détecter une différence entre les produits.

5.8. Analytes à mesurer :

5.8.1. Composé parent versus métabolites:

En général, la démonstration de la bioéquivalence doit être basée sur le dosage du médicament parent, car le profil de concentration en fonction du temps du parent est généralement considéré comme plus sensible pour détecter une différence entre les formulations. Cela s’applique également aux prodrogues.

L’utilisation d’un métabolite comme substitut d’un composé parent actif n’est pas encouragée.

Cependant, certaines prodrogues sont rapidement éliminées, ce qui rend difficile la démonstration de la bioéquivalence sur la base des données du médicament parent. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence sur la base d’un métabolite primaire sans doser le composé parent.

Dans de rares cas, la démonstration de la bioéquivalence basée sur le dosage du médicament parent seul peut ne pas être suffisante et le principal métabolite actif doit également être pris en compte, par exemple, les médicaments dont les métabolites se forment à travers la paroi intestinale ou par métabolisme intestinal et qui contribuent à l’efficacité ou à la sécurité. Ceci vise à traiter les situations dans lesquelles la formation du métabolite pourrait être influencée par des différences dans la formulation, qui peuvent ne pas être détectables lors de la mesure des concentrations systémiques du médicament parent.

5.8.2. Énantiomères versus racémates :

L'utilisation d'une méthode bioanalytique achirale pour mesurer le racémate est généralement acceptable.

Cependant, un test stéréosélectif mesurant les énantiomères individuels doit être utilisé lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies :

- a) Les énantiomères présentent des propriétés pharmacodynamiques différentes,
- b) Les énantiomères présentent des propriétés pharmacocinétiques différentes, et
- c) Le rapport d'exposition (AUC) des énantiomères est modifié par une différence dans le taux d'absorption.

Il suffit de démontrer la bioéquivalence pour l'énantiomère actif uniquement dans les cas où l'autre énantiomère est inactif ou apporte une faible contribution en termes de sécurité et d'efficacité.

5.8.3. Utilisation des données urinaires :

L'utilisation des données urinaires comme substitut à une concentration plasmatique peut être acceptable pour déterminer l'étendue de l'exposition lorsqu'il n'est pas possible de déterminer de manière fiable le profil de concentration plasmatique en fonction du temps pour le composé parent.

Toutes les données démontrant que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique doivent être présentées.

5.8.4. Composés endogènes :

Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant une correction de la ligne de base afin que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent aux concentrations supplémentaires apportées par le traitement.

Lorsque les concentrations endogènes sont influencées par l'alimentation, il convient d'envisager de restreindre ou de normaliser l'apport alimentaire de la substance avant et pendant l'étude.

La méthode exacte de correction de la ligne de base doit être prédéfinie et justifiée dans le protocole de l'étude.

Plusieurs concentrations endogènes de base doivent être mesurées chez chaque sujet au cours de la période précédant l'administration du médicament à l'étude. Les concentrations de base moyennes dans le temps ou les concentrations de base appariées dans le temps sont soustraites des concentrations post-dose pour ces sujets d'une manière appropriée et cohérente avec les propriétés pharmacocinétiques du médicament. Pour la méthode de moyenne temporelle, la valeur moyenne ou médiane peut être utilisée.

Les concentrations de base doivent être déterminées pour chaque période et la correction de la ligne de base doit être spécifique à la période. Il convient de s'assurer que la période de *wash out* est d'une

durée adéquate car les effets résiduels ne peuvent pas être facilement détectés. Si une correction de la ligne de base aboutit à une valeur de concentration négative, la valeur doit être fixée à zéro.

Les analyses pharmacocinétique et statistique doivent être effectuées à la fois sur les données de base non corrigées et corrigées. En général, la détermination de la bioéquivalence doit être basée sur les données de base corrigées.

Alternativement, le besoin d'une correction de base peut être évité en recrutant des sujets d'étude avec une production faible ou nulle de composés endogènes.

5.9. Prélèvements :

Un nombre suffisant d'échantillons doit être collecté pour décrire adéquatement le profil de concentration plasmatique en fonction du temps. Le temps réel de l'échantillonnage doit être utilisé pour estimer les paramètres pharmacocinétiques.

Le programme d'échantillonnage doit inclure un échantillon avant l'administration, des échantillons fréquents autour du T_{max} prévu pour fournir une estimation fiable de l'exposition maximale. En particulier, le programme d'échantillonnage doit être planifié de manière à éviter que la C_{max} ne soit le premier point d'une courbe de concentration en fonction du temps. Le programme d'échantillonnage doit également inclure suffisamment d'échantillons après T_{max} pour garantir une estimation fiable de l'étendue de l'exposition. Ce qui est obtenu lorsque l'AUC (0-t) couvre au moins 80 % de l'AUC (0- ∞).

Au moins trois à quatre échantillons sont nécessaires pendant la phase log-linéaire terminale afin d'estimer de manière fiable la constante de vitesse terminale (ce qui est nécessaire pour une estimation fiable de l'AUC (0- ∞)).

5.9.1. Médicaments à longue demi-vie et considérations relatives à l'AUC tronquée :

L'utilisation de l'AUC tronquée pour les médicaments à demi-vies d'élimination longues, c'est-à-dire 24 heures ou plus, atténue le défi clinique d'un échantillonnage et d'un suivi prolongés.

Pour ces produits, l'AUC (0-72 h) peut être utilisée à la place de l'AUC (0-t) pour comparer l'étendue de l'absorption. 72 heures sont considérées comme suffisantes pour assurer l'achèvement du transit gastro-intestinal du produit médicamenteux et l'absorption du principe actif.

5.9.2. Cas d'une étude à dose multiple :

Dans les études à doses multiples, l'échantillon pré-dose doit être prélevé immédiatement avant (dans les 5 minutes) l'administration et il est recommandé de prélever le dernier échantillon dans les 10 minutes suivant l'heure nominale de l'intervalle posologique afin de garantir une détermination précise de l'AUC (0- τ).

5.9.3. Prélèvements urinaires:

Si l'urine est utilisée comme liquide d'échantillonnage biologique, l'urine doit normalement être collectée sur au moins 3 fois la demi-vie d'élimination terminale. Cependant, conformément aux recommandations sur le prélèvement de plasma, il n'est pas nécessaire de collecter les urines pendant plus de 72 heures. Si le taux d'excrétion doit être déterminé, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible pendant la phase d'absorption.

5.9.4. Substances endogènes :

Pour les substances endogènes, le calendrier d'échantillonnage doit permettre de caractériser le profil de base endogène pour chaque sujet et pour chaque période.

Souvent, une ligne de base est déterminée à partir de 2 à 3 échantillons prélevés avant l'administration des produits médicamenteux. Dans d'autres cas, des prélèvements d'échantillons à intervalles réguliers pendant 1 à 2 jours avant l'administration peuvent être nécessaires afin de tenir compte des fluctuations de la valeur de base endogène dues aux rythmes circadiens.

5.9.5. Exposition précoce :

Dans certaines situations, la C_{max} et l'AUC (0-t) peuvent être insuffisantes pour évaluer correctement la bioéquivalence entre deux produits, par exemple lorsque le début d'action précoce est cliniquement pertinent. Dans ces cas, un paramètre pharmacocinétique supplémentaire, tel que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps entre deux points temporels spécifiques (pAUC), peut être appliqué.

Cette pAUC est généralement évaluée à partir du moment de l'administration du médicament jusqu'à un moment prédéterminé lié à une mesure pharmacodynamique cliniquement pertinente. Les échantillons doivent être espacés de telle sorte que la pAUC puisse être estimée avec précision.

5.10. Paramètres pharmacocinétiques et limites d'acceptation :

- Dans les études visant à déterminer la bioéquivalence après une dose unique : l'AUC (0-t), l'AUC (0- ∞), la surface résiduelle, la C_{max} et le t_{max} doivent être déterminés.

Dans les études avec une période d'échantillonnage de 72 h et où la concentration à 72 h est quantifiable, l'AUC (0- ∞) et la surface résiduelle n'ont pas besoin d'être déterminées ; il suffit de rapporter l'AUC tronquée à 72h. Les paramètres secondaires pouvant être déterminés incluent la constante d'élimination terminale λ_z et $t_{1/2}$.

Les paramètres pharmacocinétiques primaires sont l'AUC (0-t) ou, le cas échéant, l'AUC (0-72 h) et la C_{max} . L'intervalle de confiance à 90 % du ratio des moyennes géométriques de ces paramètres pharmacocinétiques doit se situer dans la marge d'acceptation de [80% – 125%]

- Pour les études visant à déterminer la bioéquivalence des formulations à libération immédiate à l'état d'équilibre, l'AUC (0- τ) et la $C_{max,ss}$ doivent être analysées en utilisant la même marge d'acceptation que celle indiquée ci-dessus.
- Dans les rares cas où des données urinaires ont été utilisées, $A_e(0-t)$ doit être analysé en utilisant la même marge d'acceptation que celle indiquée ci-dessus pour l'AUC(0-t). R_{max} doit être analysé en utilisant la même marge d'acceptation que pour C_{max} .
- Pour les médicaments pour lesquels il est cliniquement pertinent d'évaluer l'exposition précoce ou le début précoce de l'action, un paramètre pharmacocinétique supplémentaire, pAUC, peut être utilisé pour établir la bioéquivalence.

Une évaluation statistique du t_{max} n'est pas requise. Cependant, si la libération rapide est considérée comme cliniquement pertinente et importante pour le début de l'action ou si elle est liée à des événements indésirables, il ne devrait y avoir aucune différence apparente dans le t_{max} médian et sa variabilité entre le produit testé et le produit de référence.

5.10.1. Cas des médicaments à index thérapeutique étroit :

Les limites d'acceptabilité de l'intervalle de confiance à 90% doivent être rétrécies à [90% -111.11%] pour l'AUC. Lorsque la C_{max} revêt une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou la surveillance des taux de médicament, la marge d'acceptation de [90% -111.11%] doit également être appliquée à la C_{max} .

Le choix d'autres critères d'acceptation pour déterminer la bioéquivalence doit être justifié.

Exemples de médicaments à index thérapeutique étroit :

- Antiépileptiques : *carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, valproate*
- Antiarythmiques: *Amiodarone, digoxine, flécainide, quinidine, sotalol*
- Immunosuppresseurs : *Cyclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus, mycophenolate*
- Anticoagulants : *Argatroban, acénocoumarol, warfarine*
- Autres : *lithium, théophylline, lévothyroxine, clonidine...*

5.10.2. Cas des médicaments hautement variables :

Les médicaments hautement variables sont ceux dont la variabilité intra-sujet pour un paramètre est supérieure à 30 % (coefficient de variation $CV > 30\%$).

Si un produit médicamenteux est soupçonné d'être très variable en termes de taux et/ou d'étendue d'absorption, une étude de conception croisée répliquée peut être réalisée.

Ces médicaments pour lesquels une différence plus large de C_{max} est considérée comme cliniquement non pertinente sur la base d'une justification clinique solide peuvent être évalués avec une plage d'acceptation élargie pour la C_{max} .

L'approche statistique adoptée pour l'élargissement des marges d'acceptation de la bioéquivalence doit toujours être justifiée.

6. CAS PARTICULIERS :

6.1. Association à dose fixe:

La bioéquivalence doit être démontrée pour tous les médicaments association à dose fixe conformément aux principes décrits dans cette ligne directrice.

La démonstration de la bioéquivalence de l'association à dose fixe peut être démontrée par une seule étude ou par une étude distincte pour chaque composant, si cela est justifié.

La bioéquivalence doit être déterminée à l'aide d'un schéma d'échantillonnage adapté à la détermination des paramètres pharmacocinétiques des médicaments individuels et en utilisant des méthodes bioanalytiques validées pour la détermination des médicaments individuels en présence des autres composants du produit d'association.

Les paramètres pharmacocinétiques à évaluer sont ceux qui seraient normalement requis pour chaque médicament s'il était dans la formulation en tant qu'entité unique.

6.2. Dépendance au pH:

L'absorption des substances médicamenteuses dont la solubilité dépend du pH peut être influencée par le pH gastrique. Cet impact sur l'absorption du médicament peut être modifié en raison de l'utilisation, par exemple, d'excipients modifiant le pH ou d'une forme saline spécifique dans la formulation.

Par conséquent, dans certaines situations, une évaluation supplémentaire de la bioéquivalence avec traitement concomitant par un médicament modifiant le pH serait généralement nécessaire si tous les critères suivants sont remplis :

- a) Les médicaments comparés contiennent un principe actif dont la solubilité dépend du pH dans la plage de pH de 1,2 à 6,8.
- b) Le médicament est censé être pris avec des agents réducteurs d'acide, par exemple des inhibiteurs de la pompe à protons, ou être utilisé chez certaines populations, par exemple les patients atteints d'achlorhydrie.
- c) Il existe des différences qualitatives ou quantitatives dans les excipients modificateurs du pH, des différences significatives dans le procédé de fabrication qui peuvent affecter l'absorption du médicament en raison des différences de pH gastrique, ou des différences dans la forme saline ou polymorphe qui possèdent une solubilité différente dépendante du pH.

Il peut être fourni une justification scientifique pour démontrer qu'une étude de bioéquivalence dans une situation de pH gastrique modifié peut ne pas être nécessaire. Une telle justification doit être fondée sur l'ensemble des éléments de preuve se référant au profil de solubilité du pH de la substance médicamenteuse, à l'impact des excipients, à la formulation et au procédé de la fabrication, par exemple, la formulation conçue pour surmonter les effets du pH, l'étendue des différences entre les produits test et de comparaison, et les tests de dissolution comparatifs à plusieurs pH.

7. DOCUMENTATION REQUISE POUR UNE ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE :

Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit être fourni conformément aux exigences de la directive ICH E3 *Structure and content of clinical study reports* ;

Les annexes au rapport d'étude citées ci-dessous doivent être soumises :

- La validation du rapport final par les responsables de l'étude (page des signatures) ;
- Le protocole et ses amendements approuvés par l'investigateur principal ;
- Le consentement de participation vierge et rempli (ICF : Information Consent Form) ;
- Le cahier d'observation vierge et rempli (CRF : Case Report Form) ;
- L'approbation du comité d'éthique ;
- L'approbation de l'autorité compétente ;
- Les contrats d'assurances pour les participants ;
- Les CV des investigateurs responsables de l'étude ;
- Les bulletins d'analyse du lot utilisé comme produit test et celui utilisé comme produit de référence ;
- Les Référentiels suivis ;
- Les dates relatives aux différentes phases de l'étude ;
- Les déviations au protocole si applicable ;
- Le type de repas pris avec le tableau des diètes le cas d'une étude post prandiale ;
- Le rapport de validation de la méthode bioanalytique ;
- Les courbe moyenne des concentrations plasmatiques en fonction du temps du produit test et référence ;
- Les courbes individuelles des concentrations plasmatiques en fonction du temps (échelle normale et semi logarithmique) du produit test et référence ;
- Les tableaux des concentrations plasmatiques en fonction du temps du produit test et référence ;
- Les tableaux des paramètres pharmacocinétiques calculés à partir des courbes individuelles du produit test et référence ;
- Le rapport de l'analyse statistique avec justification des effets significatifs.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- *Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.*
- *ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms.*
- *'Guideline On The Investigation Of Bioequivalence'. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/corr – 2010.*
- *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability : Annex 6 in : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series; N°. 992 – 2015)*
- *ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports.*

ANNEXES

ANNEXE 1 : Exonération basée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS).

ANNEXE 2 : Etude des profils de cinétique de dissolution.

ANNEXE 3 : Démonstration de l'équivalence thérapeutique des médicaments inhalés par voie orale.

ANNEXE 1

Dissolution in vitro dans le cadre de l'exonération basée sur les critères du système de classification biopharmaceutique

Les études comparatives des profils de dissolution in vitro soumises dans le but d'une exonération des études de bioéquivalence basée sur les critères du système de classification biopharmaceutique doivent être réalisées sur un lot représentatif du procédé de fabrication appliqué à l'échelle commerciale proposée.

Le produit test doit provenir d'un lot d'au moins 1/10 de l'échelle de production ou 100 000 unités, en considérant la valeur la plus élevée, sauf cas justifiés.

Les appareils utilisés doivent être ceux décrits dans les pharmacopées reconnues.

La ou les méthodes analytiques utilisées doivent être dûment validées.

Les conditions à appliquer lors de la réalisation d'un profil de dissolution comparatif sont les suivantes :

- Appareil : à palette ou à panier
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml ou moins (il est recommandé d'utiliser le volume sélectionné pour l'essai de contrôle qualité (CQ)).
- Température du milieu de dissolution : $37 \pm 1^\circ\text{C}$.
- Vitesse d'agitation :
 - appareil à palette : 50 tpm.
 - appareil à panier : 100 tpm.
- Au moins 12 unités du produit de référence et du produit test doivent être utilisées pour la détermination de chaque profil de dissolution.
- Milieux de dissolution : trois tampons pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8.

Les tampons utilisés doivent être ceux décrits dans les pharmacopées reconnues.

- Les solvants organiques ne sont pas acceptables et aucun tensioactif ne doit être ajouté.
- Les échantillons doivent être filtrés lors du prélèvement, sauf si des méthodes de détection in-situ sont utilisées.

- Pour les capsules de gélatine ou les comprimés avec enrobage en gélatine où la réticulation a été démontrée, l'utilisation d'enzymes peut être acceptable, si cela est justifié de manière appropriée.

Lorsque des variabilités importantes ou l'apparition de cônes dans l'appareil à 50 tpm pour les deux produits référence et test sont notées, l'utilisation de l'appareil à panier à 100 tpm est recommandée. De plus, des méthodes alternatives (par exemple, l'utilisation de sinkers ou d'autres approches justifiées) peuvent être envisagées pour surmonter des problèmes tels que l'apparition de cônes, si cela est scientifiquement justifié. Tous les résultats expérimentaux doivent être fournis.

Lorsque les deux produits test et référence présentent un taux de dissolution ≥ 85 % du principe actif en 15 minutes les profils de dissolution sont considérés comme similaires.

Dans le cas contraire, la comparaison des profils de dissolution nécessite le calcul du facteur de similarité f_2 en appliquant la formule suivante :

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2] - 0,5 \cdot 100 \}$$

Dans cette formule le f_2 est le facteur de similarité, n est le nombre de points de prélèvement, R_t est le taux moyen de dissolution du produit de référence au temps t et T_t est le taux moyen de dissolution du produit test au temps t .

L'évaluation du facteur de similarité f_2 repose sur les conditions suivantes :

- Un minimum de trois points de prélèvement en excluant le point "zéro".
- Les points de prélèvement doivent être identiques pour les deux produits.
- La moyenne des valeurs individuelles à chaque point de prélèvement de chaque produit.
- Pas plus d'une valeur moyenne de dissolution ≥ 85 % pour l'un ou l'autre des deux produits.
- Le coefficient de variation ne doit pas dépasser 20 % aux premiers points (jusqu'à 10 minutes) et ne doit pas dépasser 10 % aux autres points de prélèvement.

Deux profils de dissolution sont considérés comme similaires lorsque la valeur f_2 est ≥ 50 .

Lorsque le coefficient de variation est trop élevé, le calcul de f_2 est considéré comme inexact et une conclusion sur la similarité de la dissolution ne peut être tirée.

Pour les associations de principes actifs à doses fixes, l'approche BCS doit être appliquée pour chaque principe actif.

Pour les produits avec plusieurs dosages, l'approche BCS doit être appliquée pour chaque dosage, c'est-à-dire qu'il est attendu que les profils de dissolution des produits test et de référence soient comparés pour chaque dosage.

ANNEXE 2

Exonération basée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS).

L'exonération des études de bioéquivalence basés sur la classification BCS (Système De Classification Biopharmaceutique) s'appliquent aux médicaments dont la substance active présente une haute solubilité et soit une haute perméabilité (BCS Classe I), soit une faible perméabilité (BCS Classe III).

L'exonération est applicable lorsque la ou les substances actives des médicaments test et de référence sont identiques. Il peut également s'appliquer si les produits test et de référence contiennent des sels différents, à condition qu'ils appartiennent tous deux à la Classe I (haute solubilité et haute perméabilité). En revanche, l'exonération n'est pas applicable si le produit test contient un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, un complexe ou un dérivé différent de la substance active du produit de référence, car ces différences peuvent modifier la biodisponibilité de manière imprévisible. Les prodrogues peuvent être considérés pour l'exonération sur la base de la classification BCS s'ils sont absorbés sous leur forme de prodrogues.

A. Solubilité

Une substance médicamenteuse est considérée comme hautement soluble si la plus forte dose thérapeutique unique est complètement soluble dans 250 mL ou moins d'un milieu aqueux ayant un pH entre 1,2 et 6,8, à une température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Si cette condition n'est pas remplie, mais que la concentration la plus élevée du produit de référence est soluble dans ces conditions, des données supplémentaires doivent être fournies pour justifier l'approche de l'exonération basée sur la classification BCS.

La solubilité de la substance active doit expérimentalement être établie dans l'intervalle de pH 1,2 à 6,8, en évaluant au moins trois pH : 1,2, 4,5 et 6,8. De plus, la solubilité au pH le plus faible où la solubilité est minimale doit être évaluée si ce pH est compris dans l'intervalle spécifié.

La solubilité doit être mesurée par une méthode appropriée, par exemple avec une méthode de solubilité à l'équilibre (shake-flask) ou une méthode alternative justifiée. La stabilité de la substance médicamenteuse dans les milieux de solubilité doit être démontrée. Si la substance se dégrade de plus de 10 %, la solubilité ne peut pas être déterminée correctement et la substance ne peut pas être classée.

B. Perméabilité

L'évaluation de la perméabilité doit être basée de préférence sur l'absorption humaine, déterminée à partir d'études pharmacocinétiques, comme la biodisponibilité absolue ou des études de bilan de masse. Une substance est considérée comme hautement perméable si :

- La biodisponibilité absolue est $\geq 85 \%$
- $\geq 85 \%$ de la dose administrée est récupérée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites issus de l'oxydation (Phase 1) et de la conjugaison (Phase 2).

Les métabolites issus de la réduction ou de l'hydrolyse ne doivent pas être pris en compte, sauf s'il est démontré qu'ils ne sont pas produits avant l'absorption.

Les données humaines in vivo provenant de la littérature peuvent être acceptées, mais doivent contenir suffisamment de détails pour garantir la qualité des résultats.

La perméabilité peut aussi être évaluée par des méthodes in vitro validées utilisant des cellules Caco-2. Dans ce cas, il faut démontrer que la perméabilité est indépendante du transport actif.

Si la haute perméabilité n'est pas démontrée, la substance est considérée comme ayant une faible perméabilité dans le cadre de la classification BCS.

Stabilité de la substance active dans le tractus gastro-intestinal

Des données supplémentaires sur la stabilité du médicament dans le tractus gastro-intestinal doivent être fournies si des études de bilan massique sont utilisées pour démontrer une forte perméabilité, sauf si $\geq 85 \%$ de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine. La démonstration de la stabilité dans le tractus gastro-intestinal est requise lorsque des études in vitro sur les cellules Caco-2 sont utilisées pour justifier une forte perméabilité.

La stabilité dans le tractus gastro-intestinal peut être évaluée à l'aide de fluides gastriques et intestinaux de référence ou simulés. D'autres méthodes pertinentes peuvent être utilisées si elles sont dûment justifiées. Les solutions du médicament doivent être incubées à 37°C pendant une durée représentative du contact in vivo entre la substance active et ces fluides, soit une heure dans le fluide gastrique et trois heures dans le fluide intestinal.

Les concentrations du médicament doivent ensuite être déterminées à l'aide d'une méthode de dosage dûment validée. Une dégradation significative du médicament ($>10 \%$) empêche son classement en tant que substance à forte perméabilité selon la classification BCS.