



جامعة محمد الخامس بالرباط
 Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
 FACULTE DE MEDECINE ET DE
 PHARMACIE RABAT**



ANNEE : 2019

THESE N°: 4

**BIOÉQUIVALENCE DES MÉDICAMENTS
 GÉNÉRIQUES : EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET
 REVUE DES PRATIQUES
 THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr ADADE Adade Casimir

Né le 03 Mars 1994 à Lomé (Togo)

Pour l'Obtention du Diplôme de

Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : Médicament générique, Bioéquivalence, Equivalence thérapeutique, Réglementation

JURY

Mr. Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie thérapeutique

PRESIDENT

Mr. Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie analytique et Bromatologie

RAPPORTEUR

Mr. Younes RAHALI

Professeur de Pharmacie galénique

Mr. Mohamed MEIOUT

Professeur de Droit Pharmaceutique

Mr. Amine CHEIKH

Professeur de Pharmaco-économie

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969	: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique Y.D à la pharmacie + Dir. du CEDOC :
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie - Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phthisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phthisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phthisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laïla
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISI Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *

Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

* *Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. EL FATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétiq ue
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généco logie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces



A la mémoire de mon père,

Mr ADADE Tekovi

A ma très chère Mère,

Mme ADADE née ADAMAH Kokoe

A mes grands frères, mes sœurs et mes cousins,

**Kangni Théodore, Amavi, Séfako, Kokoe victoire, Adamah guy, Ayi christian, Akuete
Alex**

A tous les membres de la famille

A Atema Randrianirina Famonjena

**A mes chers amis Akakpo paul, Kossi François, Afodome apollinaire, Bienvenu Balo,
Abdoulaye Diogo Diallo, Dal woudaa**

A mes chères amies christiana Philippa, Sara Adil, Rebecca Eni Ekat

A tous mes amis marocains et étrangers de la 28 ème promotion de Pharmacie,

**A tous les membres de l'association AMPER (Amicales des Etudiants Médecin et
Pharmacien Etrangers de Rabat),**

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail,

A tous mes amis dont je n'ai pas pu citer les noms.



Remerciements



À

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MR JAOUAD EL HARTI

PROFESSEUR DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider le jury de cette
thèse.*

*Veillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de notre profond respect
et nos ardents remerciements*



A

NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

MR MUSTAPHA BOUATIA

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE

Nous vous remercions d'avoir accepté diriger ce travail. Votre gentillesse et votre patience sont sans égal.

Grâce à votre confiance et votre soutien sans cesse renouvelé, ce travail a vu le jour.

Veillez trouver cher Maître à travers ce travail, l'expression de notre grande estime et nos profonds respects.



A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MR YOUNES RAHALI

PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE

Nous vous remercions pour l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vos apports et remarques nous seront d'un grand intérêt.

Veillez agréer, Monsieur l'expression de notre profonde gratitude.



A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MR AMINE CHEIKH

PHARMACIEN, PROFESSEUR D'ÉCONOMIE

Nous vous remercions pour l'accueil, l'encadrement et la disponibilité que vous nous avez accordés malgré vos obligations professionnelles. Nos connaissances dans le domaine de la bioéquivalence n'ont été possibles que grâce à vous.

Vos précieux conseils tout au long de la réalisation de ce travail et de mon cursus d'internat en pharmacie nous ont guidés.

Veillez trouver cher maître à travers ces quelques mots, l'expression de notre profonde reconnaissance.



A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MR MOHAMED MEIOUT

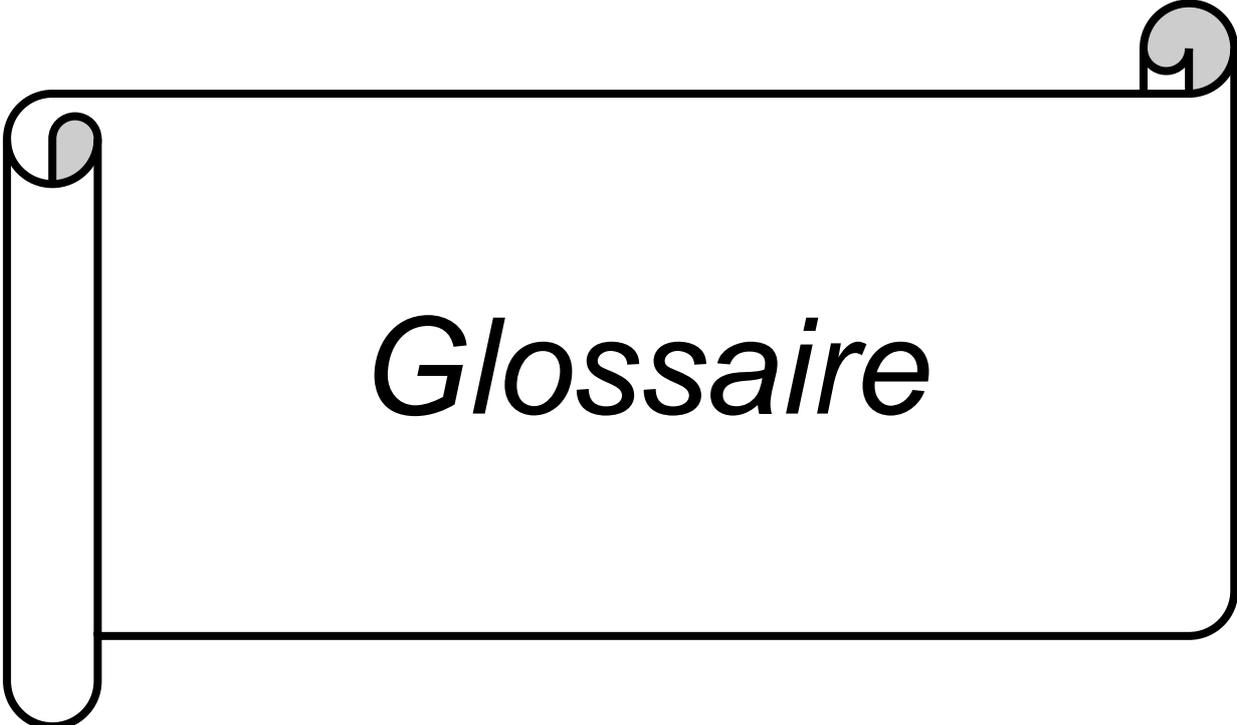
PROFESSEUR DE DROIT PHARMACEUTIQUE

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de juger ce travail qui s'inscrit aussi bien dans le domaine juridique que pharmaceutique.

Votre compétence permettra sans nul doute de rehausser le niveau de cette thèse.

Veillez agréer, Monsieur l'assurance de tout notre respect.





Glossaire

GLOSSAIRE

Alternatives pharmaceutiques :

Les médicaments sont des alternatives pharmaceutiques s'ils contiennent le même fragment actif, mais se différencient par la forme chimique (sel, ester, etc.) de ce fragment ou par la forme posologique ou le dosage ».

Arrêté ministériel :

Est un acte exécutoire à portée générale ou individuelle émanant d'un ou de plusieurs ministres (arrêté ministériel ou interministériel) ou d'autres autorités administratives (arrêté préfectoral, municipal...).

Biodisponibilité :

On entend par biodisponibilité, la quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique, absorbée et qui pénètre dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus (décret n° 2-12-198).

Bioéquivalence :

Deux médicaments sont bioéquivalents s'il existe une absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée (décret n° 2-12-198).

Comprimés à désintégration orale :

Ces types de comprimés ont été développés pour se désintégrer rapidement dans la salive après administration orale. Ils peuvent être utilisés sans addition d'eau. Le médicament est dispersé dans la salive et avalé avec peu ou pas d'eau.

Constante de vitesse terminale d'élimination (λ) :

Constante de vitesse estimée à partir de la partie terminale de la courbe du log naturel (\ln) de la concentration du médicament en fonction du temps. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est calculée à partir de cette constante ($t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$).

Équivalence pharmaceutique :

Les médicaments sont équivalents du point de vue pharmaceutique s'ils contiennent la même quantité du ou des mêmes principes actifs sous les mêmes formes posologiques et respectent les mêmes normes ou des normes comparables. L'équivalence pharmaceutique n'implique pas

nécessairement la bioéquivalence, car des différences dans les excipients et / ou dans le procédé de fabrication peuvent conduire à une dissolution et / ou à une absorption plus ou moins rapides.

Intervalle de confiance à 90 % :

Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable.

Médicaments à libération ciblée :

Une forme posologique qui libère le médicament au niveau ou près du site d'action physiologique prévu. Les formes posologiques à libération ciblée peuvent avoir des caractéristiques de libération immédiate ou prolongée.

Médicaments à libération retardée :

Une forme posologique qui libère une / des portion (s) discrète (s) du médicament à un moment autre que celui à libérer rapidement après l'administration. Une portion initiale peut être libérée rapidement après l'administration. Les formes posologiques à enrobage entérique sont des produits courants à libération retardée (par exemple, l'aspirine à enrobage entérique et d'autres produits anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Méta-analyse :

Une méta-analyse est la synthèse statistique des études incluses dans la revue systématique, s'exprimant sous la forme d'un indice d'effet résumé. Dans ce cas, des méthodes statistiques sont employées pour synthétiser les résultats des études.

Prodrogue :

Précurseur inactif (ou beaucoup moins actif) qui est transformé en un médicament actif dans l'organisme.

Produits pharmaceutiques à libération prolongée :

Une forme posologique qui permet au moins une réduction de deux fois la fréquence d'administration par rapport à ce médicament présenté sous forme posologique à libération immédiate (conventionnelle). Les exemples de formes posologiques à libération prolongée comprennent les produits médicamenteux à libération prolongée, à libération prolongée et à libération prolongée.

Randomisation :

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche en ayant des groupes homogènes.

Rapport des SSC :

Rapport des moyennes géométriques de la SSC du produit à l'essai et du produit de référence. Il s'agit de l'antilogarithme de la différence entre les moyennes des logarithmes (ln) de la SSC du produit à l'essai et de la SSC du produit de référence.

Ratio des Cmax :

Rapport des moyennes géométriques de la Cmax du produit à l'essai et du produit de référence. Il s'agit de l'antilogarithme de la différence entre les moyennes des logarithmes (ln) de la Cmax du produit à l'essai et de la Cmax du produit de référence.

Règlementation :

Ensemble d'indications, de lois, de prescriptions, de règles et règlements, et autres textes juridiques régissant une activité sociale. La réglementation est rédigée par les administrations compétentes ou les personnes mandatées.

Revue systématique :

Une revue systématique est la synthèse rigoureuse et reproductible des résultats de toutes les études originales existantes répondant à une même question de recherche. Elle consiste en une synthèse de la littérature scientifique en réponse à une question précise. Elle utilise des méthodes explicites de recherche, de sélection et d'analyse des données. Elle peut être qualitative ou quantitative (méta-analyse).



*Liste des
Illustrations*

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

[AUC_(0-72h)] : concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps $t = 72h$

[AUC_(0-∞)] : concentration correspondant à la Surface sous la courbe à l'infini

[AUC_(0-t)] : concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps t

ADPIC : aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

Ae_(0-t) : Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine

Ae_∞ : Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine extrapolé à l'infini

Aet : Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : analyse de la variance

ASEAN : Association of South East Asian Nations

AUC_(0-t) : Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps

AUC_(0-τ) : Surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique dans une étude à doses multiples.

Cav : Concentration moyenne

CCP : Certificat complémentaire de protection

CDSCO: Central Drugs Standard Control Organization

Cmax : Concentration maximale ou pic de concentration

Cmax, ss : Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

CME : Comme la concentration minimale efficace

CMI : Concentration minimale inhibitrice

C_{min} : Concentration minimale observée à l'état d'équilibre

C_{pd} : Concentration pré-dose déterminée immédiatement avant l'administration d'une dose à l'état d'équilibre.

CTD : Common Technical Document

DMP : Direction du Médicament et de la Pharmacie

EMA: European Medicines Agency

EPI : Etablissement Pharmaceutique Industriel

FDA : Food and Drug Administration

GCC: Gulf Cooperation Council

GMR : Geometric mean ratio.

ICH : Conférence Internationale sur l'harmonisation

MTE : Médicament à marge thérapeutique étroite

MPHV : Médicament à paramètre pharmacocinétique hautement variable

R_{max} : Taux maximal d'excrétion urinaire du médicament

SADC : Southern African Development Community

SCB : Système de classification biopharmaceutique

T_{1/2} : Demi-vie d'élimination du médicament

T_{max, ss} : Temps, nécessaire pour atteindre C_{max, ss}

WHO: World Health Organisation

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Le cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques	7
Figure 2 : Modalités d'enregistrement d'un médicament générique	10
Figure 3 : Développement d'un médicament générique	12
Figure 4 : Schéma de synthèse du Sulfanilamide à partir du Prontosil	14
Figure 5 : concentrations systémiques du médicament (A) forme posologique à libération immédiate et (B) forme à libération modifiée.	16
Figure 6 : Fenêtre thérapeutique.....	17
Figure 7 : courbe concentration plasmatique temps après administration de dose unique (tz = temps d'échantillonnage de la dernière concentration observée au-dessus de la limite inférieure de quantification (LLOQ)).....	22
Figure 8 : courbe concentration plasmatique temps illustrant la réponse pharmacodynamique (MTC = concentration minimale toxique ; MEC= concentration minimale efficace ou CME)	24
Figure 9 : Intervalle d'acceptation des critères de bioéquivalence (T=test, R= référence)	33
Figure 10 : Diagramme de flux de sélection des articles de bioéquivalence	76

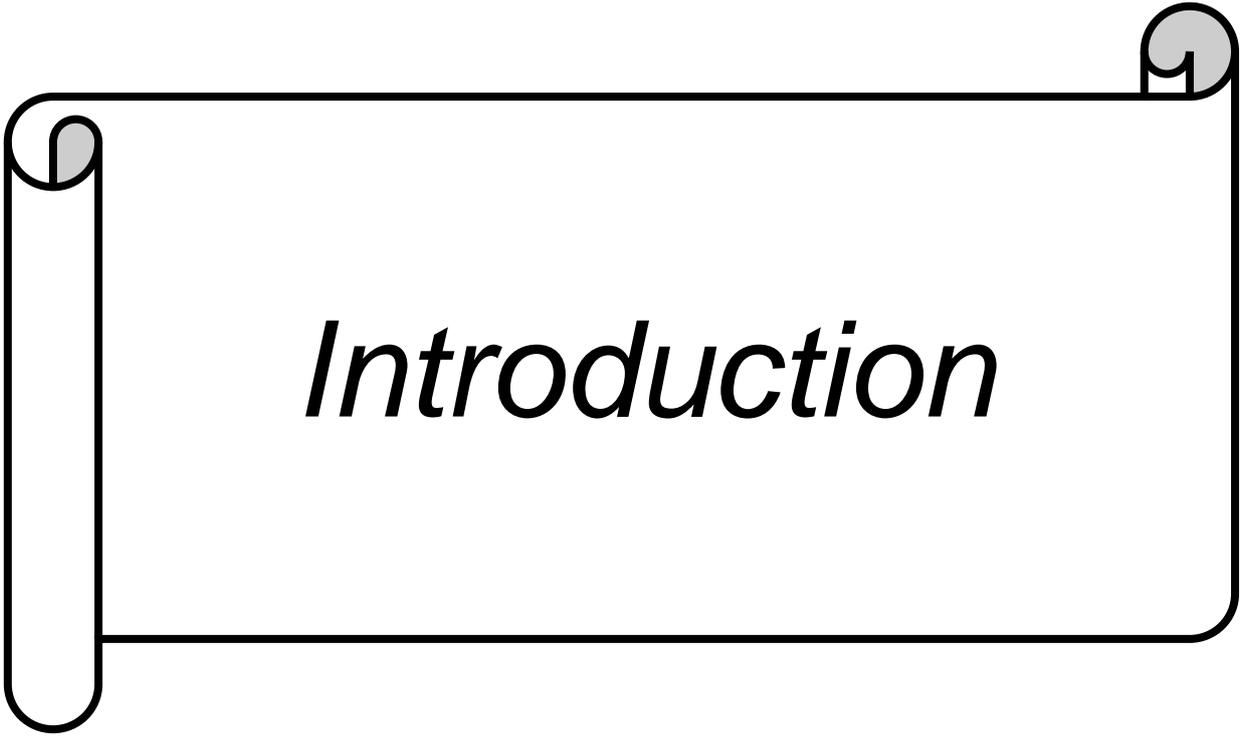
LISTE DE TABLEAUX

Tableau I : Comparaison dossier d'AMM, princeps vs générique	9
Tableau II : Comparaison types d'étude de Bioéquivalence de deux formulations	29
Tableau III : Conception de l'étude	43
Tableau IV : Caractéristiques démographiques des sujets de l'étude.....	47
Tableau V : Administration du produit, l'apport hydrique et le régime alimentaire	50
Tableau VI : Programme d'échantillonnage et période d'épuration	53
Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques.....	57
Tableau VIII : Critères d'acceptation (cas particuliers de médicaments).....	59
Tableau IX : dispenses Selon les formes pharmaceutiques.....	61
Tableau X : Historique des Modifications majeures des réglementations susceptible d'affecter la conduite des essais.....	74
Tableau XI: Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 1	77
Tableau XII: Etudes de bioéquivalence selectionnées – groupe 2	80
Tableau XIII : Caractéristiques générales des articles sélectionnés.....	82
Tableau XIV : Conception des études.....	84
Tableau XV : Population de l'étude	85
Tableau XVI : Méthodologique de conduite des études	86
Tableau XVII : Intervalles de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques	87

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	24
LISTES DES FIGURES.....	30
LISTE DE TABLEAUX	31
SOMMAIRE	32
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : LE MEDICAMENT GENERIQUE ET LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE.....	4
1- LE MEDICAMENT GENERIQUE : ASPECT LEGISLATIF ET SCIENTIFIQUE	4
1.1. Définition et intérêt du médicament générique.....	4
1.2. Médicament générique et brevet de protection	5
1.3. Médicament générique et AMM.....	7
1.4. Médicament générique : Recherche et développement	10
1.5. Pharmacocinétique et particularités du médicament générique.....	12
1.6. Les Biosimilaires	19
2- ETUDES DE BIODISPONIBILITE ET DE BIOEQUIVALENCE.....	19
2.1. Biodisponibilité et Bioéquivalence	19
2.2. Intérêt des études de bioéquivalence.....	20
2.3. Méthode d'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.....	21
3- LA REGLEMENTATION NATIONALE ET INTERNATIONAL APPLIQUEE AUX MEDICAMENTS GENERIQUES ET AUX ETUDES DE BIOEQUIVALENCE	34
3.1. Contexte règlementaire Marocain.....	34
3.2. Contexte règlementaire international	37
CHAPITRE II : ANALYSE CRITIQUE DE LA REGLEMENTATION MAROCAINE SUR LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET COMPARAISON AVEC LES RECOMMANDATIONS ET INTERNATIONALES	40
1. INTRODUCTION.....	40
2. MATERIELS ET METHODES	41
3. RESULTATS	41
3.1. Les conditions de réalisation des études de bioéquivalence	41
3.2. Dispenses des études de bioéquivalence in vivo.....	60
4. DISCUSSION	64

Le choix des sujets	64
La conduite de l'étude	65
Méthodes bioanalytiques et statistiques.....	65
Autres éléments de discussion	65
5. CONCLUSION	67
CHAPITRE III : REVUE SYSTEMATIQUE ET MISE A JOUR SUR LA QUALITE METHODOLOGIQUE DANS LES RAPPORTS DE CONDUITE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE.....	
69	69
1. INTRODUCTION.....	69
2. METHODES	70
2.1. Historique des améliorations apportées aux réglementations de référence	70
2.2. Stratégie de recherche	70
2.3. Sélection d'articles pertinents et recueil de données	70
2.4. Analyse statistique	73
3. RESULTATS	73
3.1. Historique des améliorations apportées aux réglementations de référence	73
3.2. Rapports d'essais Sélectionnés	75
3.3. Description des articles sélectionnés	82
3.4. Description des essais de bioéquivalence	83
3.5. Population de l'étude	84
3.6. Qualité méthodologique dans la conduite de l'étude.....	86
3.7. Les paramètres pharmacocinétiques des essais de bioéquivalence.....	87
4. DISCUSSION	88
4.1 Limite de l'étude :.....	90
5. CONCLUSION :	91
CONCLUSION GENERALE :	94
ANNEXES	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	118



Introduction

INTRODUCTION

Les médicaments génériques sont appelés à être équivalents et interchangeables avec le produit princeps [1], c'est-à-dire une même efficacité et une même sécurité pour une dose et forme identique. Afin de démontrer cette équivalence, il faut passer par une étude pharmacocinétique qui fournira la preuve indirecte de l'efficacité et de la sécurité du produit générique : c'est l'étude de la bioéquivalence. Celle-ci a pour but de démontrer la similarité des profils plasmatiques des deux médicaments princeps et générique [1].

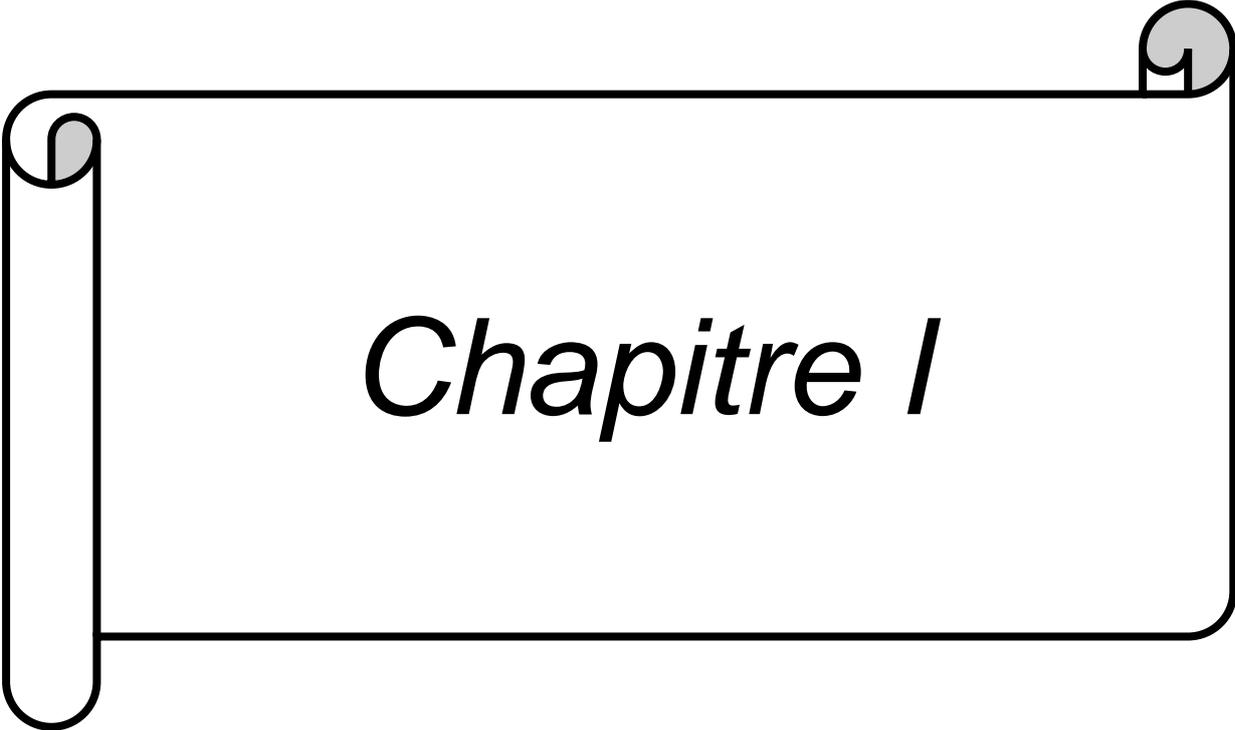
En l'absence de réglementation internationale harmonisée sur les études de bioéquivalence, chaque pays ou organisation régionale a établi sa propre réglementation et ses propres recommandations [2-4]. En Afrique, comme sur d'autres continents, très peu de pays ont imposé, pour l'instant, la bioéquivalence comme étape incontournable dans l'obtention de l'AMM des médicaments génériques commercialisés sur leurs marchés.

Au Maroc, la notion d'obligation des études de bioéquivalence pour l'AMM des médicaments génériques a été soulevée pour la première fois en 2006 avec la publication de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie et, par la suite en 2012, avec la publication du décret 2-12-198 qui apporte quelques détails sur la réalisation des études de bioéquivalence. Cependant, les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les critères d'acceptation ont été rassemblés dans un arrêté ministériel qui est en cours de finalisation. Par ailleurs, l'arsenal juridique permettant de réaliser ces études de bioéquivalence et d'autres essais cliniques de différentes phases a été étoffé par la publication de la loi 28-13 relative à la protection des personnes participants aux recherches biomédicales et la loi 09-08 relative à la protection des données personnelles des personnes qui viennent compléter les prérequis des bonnes pratiques cliniques.

Les perceptions négatives sur les médicaments génériques persistent encore aussi bien dans les rangs des prescripteurs [5] que des pharmaciens [6]. Aussi, plusieurs études et lettres - à l'éditeur ont-ils mis en doute l'interchangeabilité des médicaments génériques et princeps, suggérant une efficacité moindre et des taux plus élevés d'effets indésirables [7-11]. Par ailleurs, il est clair que les acteurs de la santé ont une mauvaise appréhension du concept des études de bioéquivalence [12, 13]. Une partie de la contestation a pour origine

l'incompréhension des méthodes statistiques utilisées pour évaluer la bioéquivalence [14-16]. Mais la problématique semble trouver une de ses causes en la qualité des rapports des essais publiés, souvent le seul moyen pour le prescripteur de jauger par lui-même l'interchangeabilité dont il est question. Il est alors capital de faire ressortir les insuffisances sur lesquelles se basent souvent des idées fausses qui sont sources d'inacceptation des résultats issus de ce type d'essai.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques détails importants sur le médicament générique ainsi que sur les études de bioéquivalence en termes d'exigences réglementaires puis dans une seconde partie nous exposerons le cadre réglementaire marocain comparé au contexte international pour en finir avec une revue systématique sur la qualité méthodologique de conduite des essais.



CHAPITRE I: LE MEDICAMENT GENERIQUE ET LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

L'utilisation de médicaments génériques est en augmentation constante en raison de la hausse des prix des médicaments et de l'énorme fardeau économique que représente le coût des soins de santé. Avec l'introduction des médicaments génériques, la concurrence sur le marché entraîne une baisse des prix du médicament princeps et des médicaments génériques. Le médicament générique coûtant moins que son équivalent de marque d'origine. L'une des stratégies visant à réduire le coût des médicaments et, partant, à réduire sa contribution au coût total des soins de santé a été l'introduction d'équivalents génériques de médicaments de marque / innovants [17-19]. Afin de pouvoir reconnaître le bien fondé des éléments figurants dans les réglementations et directives, et de pouvoir juger de la qualité des rapports de bioéquivalence, il est primordial de cerner les notions de médicament générique, de biodisponibilité et bioéquivalence et de la réglementation.

1- LE MEDICAMENT GENERIQUE : ASPECT LEGISLATIF ET SCIENTIFIQUE

1.1. Définition et intérêt du médicament générique

Le médicament générique est avant tout un médicament. En effet, il répond à la définition législative du médicament, adoptée en droit marocain par l'article premier de la loi 17-04 portant du code du médicament et de la pharmacie : On entend par « médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [20] .

La loi 17-04 élucide la définition du médicament générique : « la spécialité générique d'une spécialité de référence est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique » [20]. Cette définition rejoint celle de la directive 2004/27/CEdu parlement européen et du conseil de l'union européenne selon

laquelle, « on entend par “médicament générique”, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » [21].

Les médicaments génériques doivent être identiques à leur référence en ce qui concerne la substance active, la voie d'administration, ainsi que les normes de qualité [22]. Il convient donc de noter que les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique ainsi une gélule peut être substituée avec un comprimé. De la même façon les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexe ou dérivé d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition en principe actif, sauf s'il présente des propriétés reconnues et sensiblement différentes au regard de la sécurité et de l'efficacité. Dans ce cas, le fabricant doit apporter les informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et l'efficacité des dérivés de la substance active.

Dès lors, la différence entre le médicament générique et le médicament princeps ne devrait pas être perçue comme une différence de qualité mais de prix en rapport avec une différence d'investissement. En effet les coûts de recherche et développement ainsi que les coûts de promotion du médicament princeps sont beaucoup plus élevés. Les médicaments génériques offrent donc la possibilité d'économiser sur le coût des soins de santé [17].

1.2. Médicament générique et brevet de protection

Les médicaments génériques sont disponibles une fois la date de validité des protections accordées par brevet au médicament de marque/d'origine a expiré. La réglementation marocaine exige que l'Etablissement Pharmaceutique Industriel (EPI) qui envisage de commercialiser une version générique d'un médicament répertorié certifie que le brevet applicable au médicament princeps expiré ou que le brevet expirera à une date donnée et que la version générique ne sera pas commercialisée avant cette date.

En industrie pharmaceutique, la définition du brevet est pratiquement la même qu'un titre de propriété industrielle accordé à une personne physique ou morale pour une période de temps limitée à compter du jour de dépôt de la demande, en échange duquel son invention est mise

à la connaissance du public. La durée d'un brevet, selon l'article 63 de la convention de Munich et les dispositions de l'accord de sur l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), est de 20 ans. Concernant les médicaments, la protection du brevet dit de base est aussi de 20 ans à laquelle peuvent s'ajouter jusqu'à 5 ans de certificat complémentaire de protection (CCP). Cette extension a été mise en place pour pallier au temps nécessaire au développement, l'évaluation du dossier, la fixation de prix ... qui sont à soustraire à la durée de protection. En effet, les coûts associés à la découverte d'un composé, à la transformation de cette découverte en un possible médicament approprié et à sa commercialisation ont augmenté considérablement [23]. Le cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques selon la réglementation française est résumé sur la figure 1.

Ainsi, les brevets accordent à l'inventeur le contrôle exclusif et la possession de ces inventions. Et lui permet d'empêcher des tiers d'utiliser commercialement des idées ou des inventions sans sa permission pendant la durée du brevet [24, 25].

Cependant, l'expiration du brevet peut avoir un impact financier dévastateur sur son détenteur. C'est pourquoi les industries pharmaceutiques utilisent parfois un certain nombre de stratégies pour maximiser la protection par brevet des composés importants, maximisant ainsi le cycle de vie commercial. Ces stratégies [24] peuvent s'agir de développement de nouvelles formulations cliniquement supérieures à la précédente à l'exemple de formes à libération modifiée, de formes dont la voie d'administration est différente, de molécules stéréo-isomères, des énantiomères [26], de nouveaux usages [27] et de combinaisons de molécules. Ces stratégies précitées sont aussi bien utilisées par les industriels lors du développement de certains médicaments génériques (génériques plus).

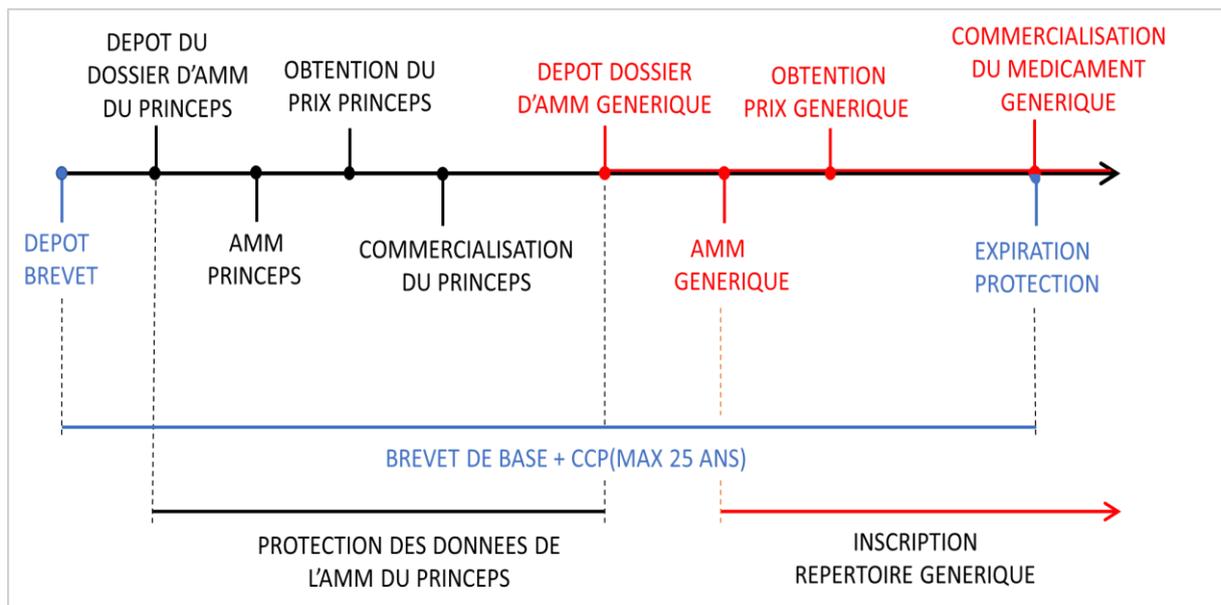


Figure 1: Le cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques

1.3. Médicament générique et AMM

Tout médicament qu'il soit princeps ou générique, doit obtenir une AMM pour être commercialisé.

D'après la loi 17-04, « l'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

1. mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
2. garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
3. démontrer son intérêt thérapeutique ;
4. établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique ».

Ainsi, l'AMM est attribuée aux médicaments qui répondent aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité, définies par les lois, les réglementations et normes nationales et/internationales. Au Maroc, l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché est réalisée par la Direction du médicament et de la Pharmacie (DMP). Les exigences réglementaires relatives à l'AMM des médicaments à usage humain sont énumérées dans le décret n°2-14-841 du 5 aout 2015 [28]. La durée de la procédure d'obtention variable selon le pays. La durée et le circuit sont présentées pour le Maroc à la figure 2 [29].

Le dossier d'AMM consigne toute la vie du médicament. Il doit contenir, la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament pour lequel l'AMM est demandé. Le médicament générique bénéficie des données de développement pré-cliniques et cliniques qui ont été conduites pour le médicament de référence dans la mesure où la bioéquivalence entre les deux médicaments a été démontrée. En effet, la sécurité d'emploi de la molécule ainsi que son efficacité ayant déjà été prouvées, réitérer ces mêmes études serait donc inutile et contraire à l'éthique.

Ainsi, exonéré du module 4 et d'une partie du module 5, le dossier d'AMM d'un médicament générique est dit allégé. Le format et le contenu du dossier d'AMM sont harmonisés entre l'Europe, le Japon et les États-Unis, ceci pour faciliter le dépôt à l'international. Ce dossier CTD (Common Technical Document) a été défini par la Conférence International d'harmonisation (ICH) et est structuré comme suit :

Tableau I : Comparaison dossier d'AMM, princeps vs générique

DOSSIER	PRINCEPS DOSSIER COMPLET	GENERIQUES DOSSIER ALLEGE
Module 1	Données administratives	Données administratives (Spécificités régionales)
Module 2	Résumé du Dossier	Résumé du Dossier
Module 3 : Qualité	Données chimiques et Pharmacologiques	Données chimiques et Pharmacologiques
Module 4 : Sécurité	Données toxicologiques	Exonération
Module 5 : efficacité	Données cliniques complète	Etudes de bioéquivalence

Les pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques industriels devraient donc soumettre au Ministère de la santé, à travers la DMP un document technique commun sous « format CTD ». Ce dernier est structuré en 5 modules dont le dernier dénommé « Rapports d'études cliniques » devrait contenir les « rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence ».

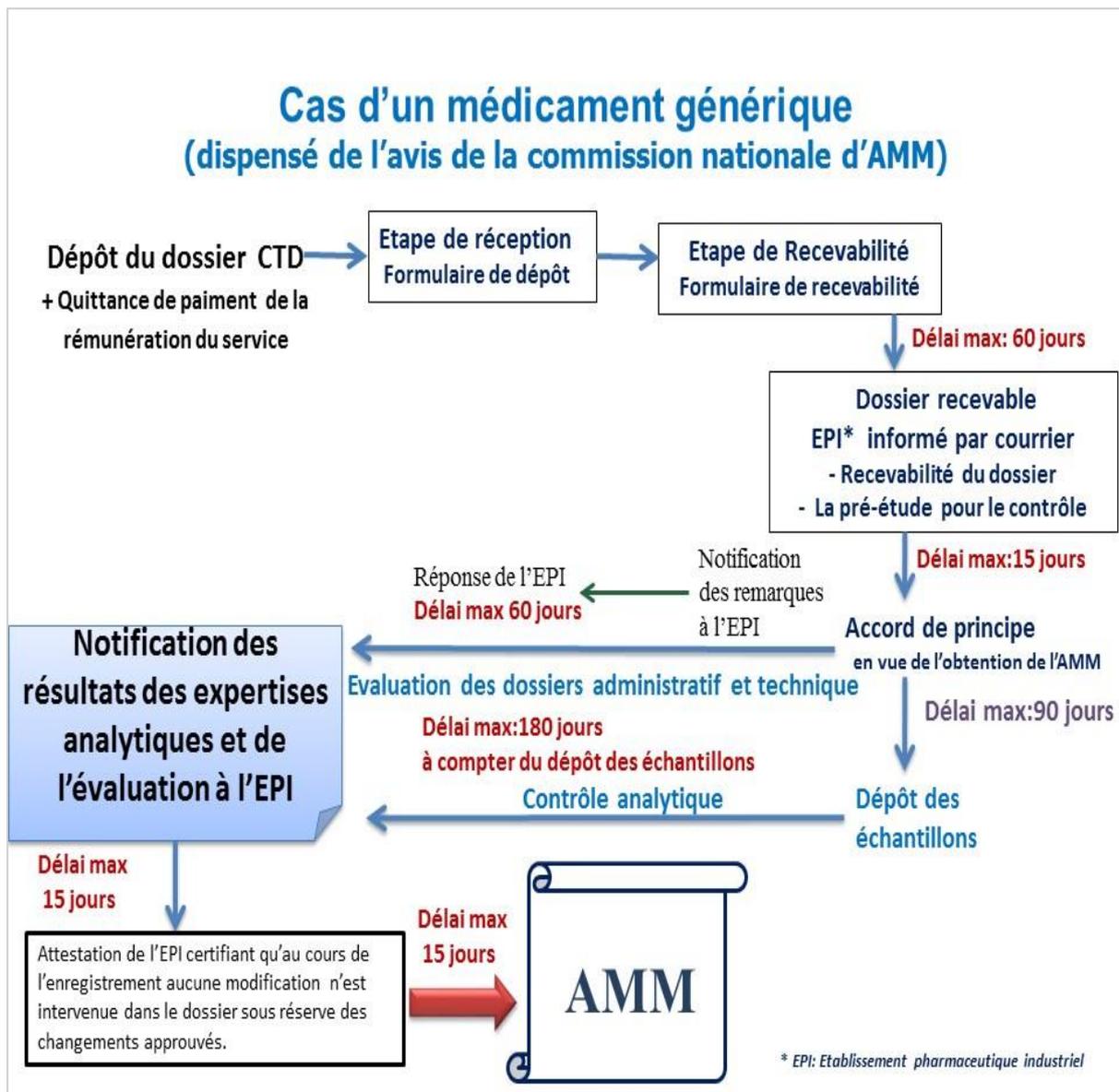


Figure 2 : Modalités d'enregistrement d'un médicament générique

1.4. Médicament générique : Recherche et développement

Si les laboratoires de médicaments génériques sont dispensés de recherche pour la genèse d'un médicament générique, ils ne sont certainement pas dispensés de développement. En effet, même si la molécule active est identifiée, la formule qualitative du médicament de référence est connue, le développement industriel, c'est-à-dire ce qui détermine le nouveau médicament,

est à concevoir, tout en respectant les droits de propriété industrielle. Le challenge du développement d'un médicament générique se situe à trois niveaux

- Mettre au point un médicament bio équivalent à la spécialité de référence.
- Mettre au point un médicament au plus proche de la spécialité de référence en terme d'aspect (forme, taille, couleur) et de texture.
- Mettre au point un médicament répondant aux normes de qualité en vigueur avec un procédé de fabrication robuste et à un cout permettant de supporter la concurrence.

Initialement, le fabricant générique doit trouver une source du principe actif et développer une forme posologique finie. La méthode de fabrication du principe actif et ses caractéristiques physico-chimiques, telles que la forme polymorphe (cristalline) ainsi que la forme posologique finie (par exemple, un comprimé à libération immédiate ou à libération modifiée) et ne doivent pas contrevenir aux brevets déposés par l'innovateur. Après l'approbation du médicament, toute modification post-approbation à l'échelle, y compris un changement de site, peut également nécessiter des études de biodisponibilité comparatives pour confirmer la bioéquivalence. De plus, un profil d'impuretés pour le principe actif générique peut être différent de celui de la marque en raison de différentes voies de fabrication synthétiques [30, 31].

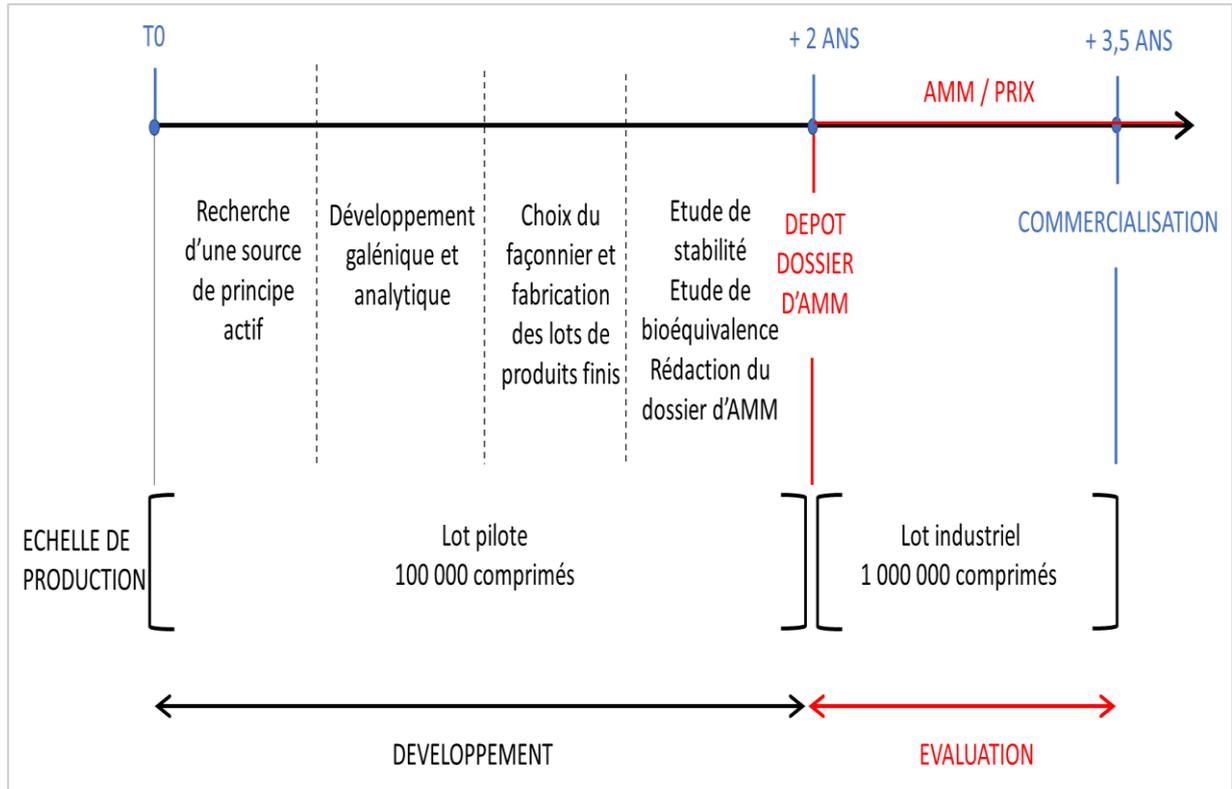


Figure 3 : Développement d'un médicament générique

1.5. Pharmacocinétique et particularités du médicament générique

1.1.1. Les prodrogues et leurs métabolites actifs

Les prodrogues sont eux-mêmes dépourvus d'activité pharmacologique intrinsèque, mais subissent plutôt une biotransformation en une fraction thérapeutiquement active. Des lors, Il ne faudrait pas confondre les prodrogues avec des médicaments qui sont intrinsèquement actifs, mais qui sont transformés en un ou plusieurs métabolites actifs. Dans ce cas, deux principes actifs ou plus contribueront à la réponse clinique observée dans des proportions qui dépendent des différences d'activités pharmacologiques, de compartimentation et de profils temporels. On peut citer comme exemples le cisplatine, la morphine, le diazépam (qui est N-déméthylé en nordiazépam) et la codéine (qui est O-déméthylé en morphine).

On pourrait distinguer entre les prodrogues intentionnelles et fortuites. Comme leur nom l'indique, les premiers sont des prodrogues conçus, obtenus par dérivation chimique ou

modification d'un agent actif connu. La plupart des prodrogues utilisés en clinique sont de ce type et ils ont été développés pour améliorer les propriétés pharmaceutiques et / ou pharmacocinétiques d'un principe actif. Les prodrogues fortuites sont telles que la découverte de l'agent actif qu'ils génèrent contribuera de manière significative à la compréhension de leur mécanisme d'action et pourrait même conduire à la découverte d'une nouvelle classe thérapeutique. Le médicament antibactérien Prontosil offre une belle illustration de ce phénomène puisque la découverte en 1935 de la sulfanilamide en tant que son métabolite actif a été le jalon qui a conduit à la création de tous les sulfamides antibactériens [32] , et même des sulfamides antidiabétiques et diurétiques.

La question est de savoir lequel des deux, la prodrogue ou le(s) métabolite(s), devrait-on prendre en compte dans l'évaluation de la bioéquivalence. Idéalement, si l'on sait que la prodrogue est effectivement absorbée mais subit un métabolisme de premier passage, il devrait être analysé. Si, en revanche, le composé parent est métabolisé dans l'intestin et que le métabolite est absorbé, le métabolite doit alors être analysé pour déterminer la bioéquivalence [33]. La mesure d'un métabolite, ou du parent et du ou des métabolites, peut s'avérer dans certains cas être plus appropriée. Un certain nombre de raisons justifiant l'utilisation de données métabolites ont été avancées [34], telles que:

- le parent est un précurseur de médicament inactif,
- les concentrations plasmatiques de la substance médicamenteuse sont trop faibles pour être mesurée en raison d'une sensibilité insuffisante du dosage. ,
- la substance médicamenteuse est rapidement métabolisée en un métabolite actif et
- la substance médicamenteuse et un métabolite ont tous deux une activité thérapeutique, mais le métabolite est présent à des concentrations plus élevées lorsque la substance médicamenteuse est métabolisée rapidement et de manière telle que seul le ou les métabolites sont disponibles.

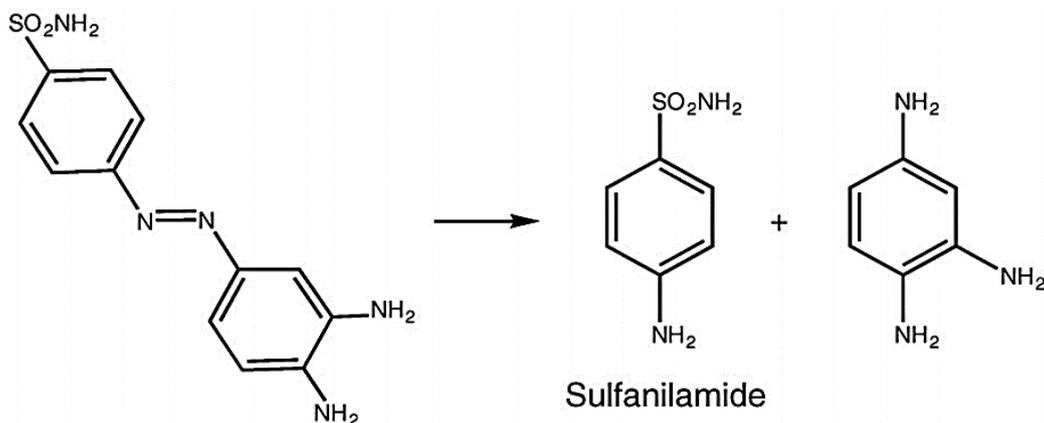


Figure 4 : Schéma de synthèse du Sulfanilamide à partir du Prontosil

1.1.2. Formes posologiques à libération modifiée

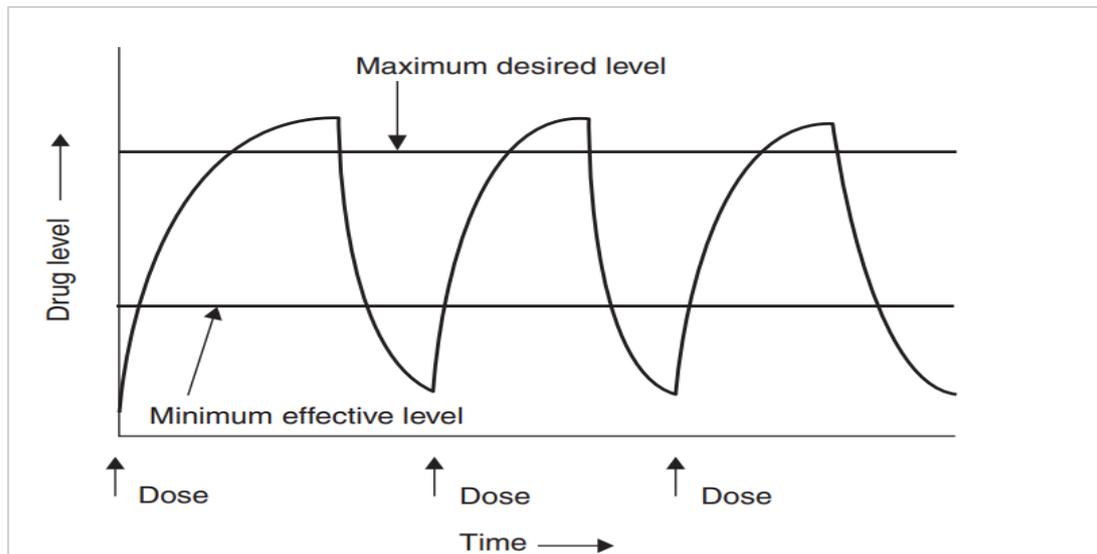
La forme posologique à libération immédiate est des produits dont la libération du principe actif par celle-ci n'a pas été volontairement modifiée par une formulation ou un procédé de fabrication particulier. Dans le cas d'une forme posologique solide, le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement des propriétés intrinsèques du principe actif.

Les formes posologiques à libération modifiée sont celles pour lesquelles les caractéristiques de libération de médicament de l'évolution temporelle et / ou l'emplacement de la libération de médicament sont choisies pour atteindre de tels objectifs thérapeutiques ou de commodité que les formes posologiques à libération immédiate (conventionnelle) n'offrent pas.

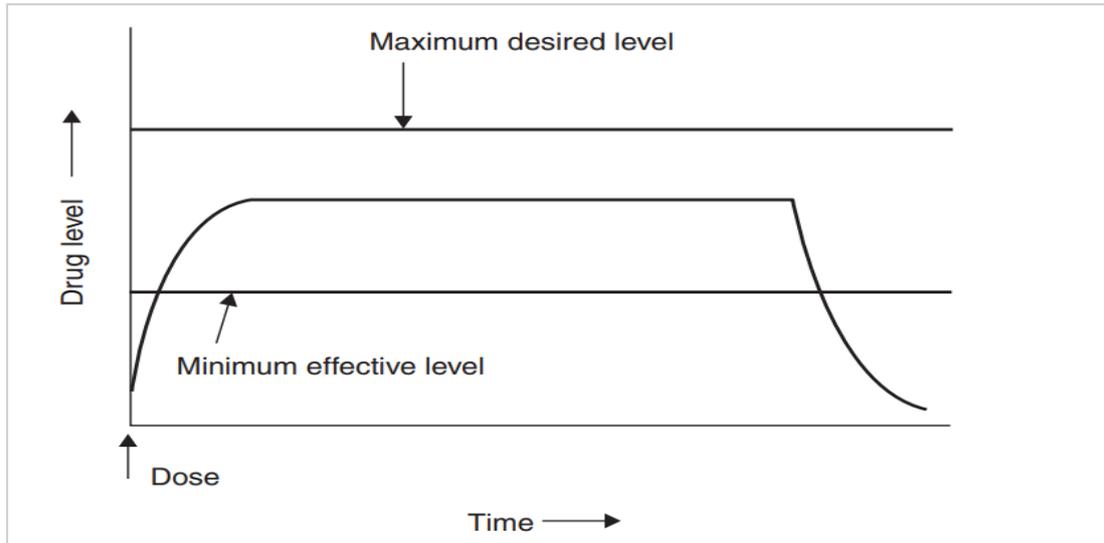
Des exemples de médicaments délivrés à l'aide de ces formes de dosage comprennent l'analogue de l'hormone de croissance somatropine; des analogues de la gonadotrophine, tels que le leuprolide [35] et la goséréline [36], pour le traitement de l'endométriose et du cancer de la prostate; ainsi que du lévonorgestrel synthétique comme contraception hormonale.

Des formes parentérales peuvent être utilisées pour une délivrance ciblée et spécifique à un tissu donné lorsqu'on désire une action localisée du médicament. C'est le cas du chlorhydrate de minocycline administré dans les gencives à l'aide d'un système de microsphère pour le traitement de la maladie parodontale [37].

Les formes à libération modifiée présentent un avantage thérapeutique, économique et commercial. Elles permettent d'obtenir une concentration systémique efficace du médicament à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique sur de longues périodes grâce à une libération optimisée, constante et régulière du médicament après une administration unique (figure 5A et Figure 5B[38]). Dans un contexte clinique, l'observance du patient est souvent supérieure par rapport aux formes posologiques à libération immédiate, car la fréquence d'administration est significativement réduite pour une efficacité thérapeutique équivalente [39]. Mais elles présentent aussi des limites comme la difficulté d'ingérer des doses élevées, la possibilité de rejet de la dose en raison de variables alimentaires, physiologiques, de formulation, de mâcher ou broyer la formulation orale par le patient et ainsi augmenter le risque de toxicité, la récupération du médicament est difficile en cas de toxicité, d'empoisonnement ou de réactions d'hypersensibilité. D'autres limites possibles sont le manque de précision dans l'ajustement de la dose, une mauvaise corrélation in vitro / in vivo et un coût de formulation plus élevé [30]. De plus il existe peu des recommandations et la plupart des réglementations ne se prononcent pas sur le sujet [31].



(A)



(B)

Figure 5 : concentrations systémiques du médicament (A) forme posologique à libération immédiate et (B) forme à libération modifiée.

1.1.3. Médicament à fenêtre thérapeutique étroite(MTE)

La fenêtre thérapeutique correspond aux concentrations entre la concentration efficace minimale et la concentration toxique minimale. Les médicaments à large fenêtre thérapeutique sont généralement considérés comme plus sûrs que les médicaments à fenêtre thérapeutique étroite. Parfois, le terme index thérapeutique est utilisé. Ce terme désigne le rapport entre les doses toxiques et thérapeutiques. Le risque est d'entraîner un surdosage ou un sous-dosage. Ainsi les spécialités à marge thérapeutique étroite sont des spécialités pour lesquelles une variation de l'exposition même faible peut perturber l'équilibre thérapeutique du patient. On peut citer comme médicament à index thérapeutique étroit : le lithium, digoxine, warfarine et le phénytoïne.

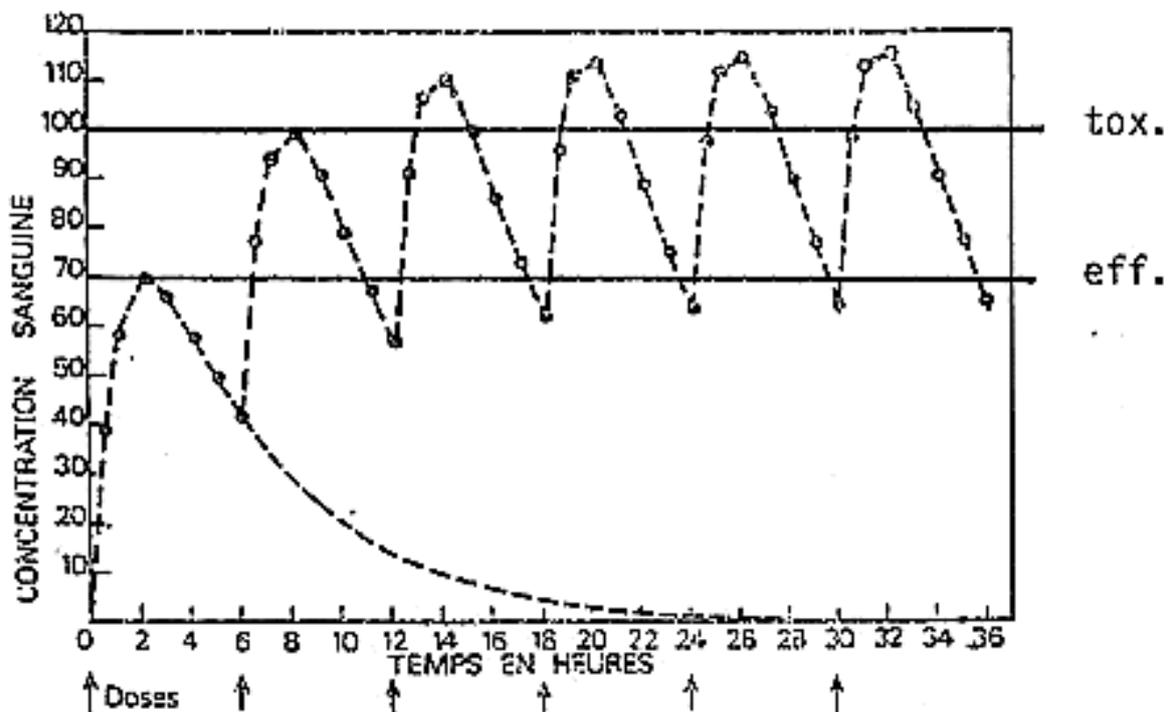


Figure 6 : Fenêtre thérapeutique

1.1.4. Médicament à paramètres pharmacocinétiques hautement variables (MPHV)

Il a été généralement admis que les médicaments à haute variabilité pharmacocinétique sont caractérisés par une variation intra-sujet d'au moins 30% [40]. Avec de telles variations, l'évaluation de la bioéquivalence devient difficile à moins que la taille de l'échantillon utilisé dans une étude soit également grande. La variation peut être déterminée, dans les essais à deux périodes, à partir de la variation résiduelle d'une analyse de variance et, dans les essais à périodes multiples, à partir de la variance intra-individuelle directement estimée. L'Intervalle de Confiance (IC) est proportionnel à la variation estimée. En conséquence, avec des variations croissantes, il est de plus en plus probable que L'IC enregistré dépasse les limites de la bioéquivalence.

L'IC est également proportionnel à la racine carrée de la taille de l'échantillon. Par conséquent, avec une variabilité croissante, il est possible de maintenir l'intervalle dans les limites de la bioéquivalence en augmentant considérablement le nombre de sujets dans une étude. La taille de l'échantillon requis peut rapidement croître bien au-delà des 24 à 36 sujets

généralement requis dans une étude de bioéquivalence. Un tel besoin éventuel de grands échantillons peut soulever des problèmes pratiques et éthiques.

Les grands échantillons requis peuvent avoir des conséquences délicates. Premièrement, les médicaments génériques ou les formulations plus avancées de nouveaux médicaments peuvent tout simplement ne pas être développés et ainsi augmenter le coût de certains médicaments. Deuxièmement, le taux d'échec des études peut augmenter avec l'augmentation (principalement) de la variation intra-individuelle. Une des difficultés liées à la détermination de la bioéquivalence des médicaments hautement variables est que, dans des conditions normales, un produit médicamenteux peut ne pas être jugé bioéquivalent avec lui-même. Cela a été démontré avec des formulations de vérapamil [41] et, dans trois études parallèles, sur trois produits à base de chlorpromazine[42].

Devant cette situation, les solutions [33] proposées pour la démonstration de la BE sont nombreuses:

- Assouplir les exigences réglementaires :comme c'est le cas au Canada qui exige que seule l'estimation de la moyenne relative pour la Cmax, mais non pas son IC à 90%, devrait se situer entre les limites réglementaires de 0,80 à 1,25 [43].
- Élargissement des limites BE pour la Cmax qui présente souvent des variations plus importantes que l'ASC, de 0,80 - 1,25 à 0,75 - 1,33, voire plus.
- La réalisation d'études à dose multiple dans le but de réduire les variations observées des paramètres de la bioéquivalence (ASC et Cmax).

La conception standard croisée à deux formulations, à deux périodes et à deux séquences ne donne aucune information sur les variances intra-sujet associées aux produits testés et de référence. Cependant, lorsque l'on s'intéresse à l'efficacité du médicament chez un sujet donné (interchangeabilité du médicament), telle que la bioéquivalence d'antiépileptiques, un critère de test plus pertinent est la bioéquivalence individuelle. Ce concept inclut la prise en compte de la variance associée à chaque formulation. En cas de différence de variabilité des deux produits de l'étude, l'approche de la bioéquivalence moyenne mise à l'échelle (SABE) a été développée comme un moyen objectif d'évaluation de la variance de la formulation de référence. En effet, ce dernier est une méthode pratique pour examiner la bioéquivalence entre deux formulations présentant des variances très disparates [44]. Cette approche de l'évaluation

de la bioéquivalence est appropriée et devient de plus en plus acceptable pour les médicaments très variables.

1.6. Les Biosimilaires

Les médicaments biologiques biosimilaires sont des produits biologiques très similaires au produit de référence, malgré des différences mineures entre les composants cliniquement inactifs. De plus, il n'y a pas de différences cliniquement significatives entre le produit biologique et le produit de référence en termes de sécurité, de pureté et de puissance du produit [30]. le biosimilaire n'a pas besoin de démontrer son efficacité et son innocuité pour l'approbation de la FDA, comme cela est généralement le cas pour le produit biologique d'origine sur lequel il est modélisé [45]. Bien que la réglementation sur les biosimilaires diffère d'une région du monde à une autre, les directives d'approbation et de licence sont similaires entre les principales organisations (EMA, FDA et Organisation mondiale de la santé) [46].

2- ETUDES DE BIODISPONIBILITE ET DE BIOEQUIVALENCE

2.1. Biodisponibilité et Bioéquivalence

2.1.1. Biodisponibilité

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Pour les produits médicamenteux à action locale, qui ne sont pas destinés à être absorbés dans le sang, la biodisponibilité peut être évaluée par des mesures destinées à refléter le taux et la mesure dans laquelle le principe actif ou le fragment actif devient disponible sur le site d'action

Les études de biodisponibilité fournissent des informations concernant la pharmacocinétique de la nouvelle formulation, une nouvelle forme de dosage telle que la fraction de médicament absorbée, la linéarité et la non linéarité dans la pharmacocinétique du médicament, la proportionnalité de la dose, la performance de la formulation[47]. Cela permet aussi d'établir un schéma posologique du produit testé.

2.1.2. Bioéquivalence

Selon la législation marocaine (décret n° 2-12-198) on entend par bioéquivalence, l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son

métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée. Ainsi, deux médicaments contenant la même substance active sont considérés comme bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents ou des alternatives pharmaceutiques et leurs biodisponibilités (taux et étendue) après administration dans la même dose molaire se situent dans des limites prédéfinies acceptables. Ces limites sont fixées pour assurer une performance *in vivo* comparable, c'est-à-dire une similitude en termes de sécurité et d'efficacité [40]. Il faut donc qu'il y est une absence de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques des deux produits à savoir : la concentration plasmatique maximum (C_{max}), le délai entre l'absorption et le moment de survenue de la C_{max} (t_{max}) et les constantes géométriques, aires sous la courbe (l'AUC_(0-t), l'AUC_(0-∞)).

2.2. Intérêt des études de bioéquivalence

Les tests de bioéquivalence constituent la pierre angulaire de la réglementation des génériques[48]. Le produit générique doit se conformer aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit princeps. Plus précisément, il devrait être thérapeutiquement équivalent et interchangeable avec le produit princeps. Le test de bioéquivalence entre les deux produits dans une étude pharmacocinétique avec un nombre limité de sujets est une façon de démontrer l'équivalence thérapeutique sans avoir à effectuer un essai clinique impliquant de nombreux patients. Dans une telle étude pharmacocinétique, toute déclaration sur l'innocuité et l'efficacité du produit testé sera une prédiction basée sur la mesure des concentrations systémiques, en supposant que des concentrations plasmatiques essentiellement similaires de principe actif et / ou de son métabolite entraîneront essentiellement des concentrations similaires au site d'action et donc un résultat thérapeutique essentiellement similaire. L'étude de bioéquivalence fournit donc une preuve indirecte de l'efficacité et de la sécurité d'un produit générique. Souvent, ce sera la seule preuve que le produit est sûr et efficace [1].

Les études de bioéquivalence sont effectuées pour la comparaison de deux médicaments contenant la même substance active, deux produits commercialisés par différentes licences contenant les mêmes ingrédients actifs ou pour une autre thérapie [49]. Les études de bioéquivalence sont aussi réalisées pour s'assurer que la performance du produit

médicamenteux est identique en cas de changements en post-approbation (une modification de la formulation ou une modification du site de fabrication).

2.3. Méthode d'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence

2.3.1. Mesure de biodisponibilité

Les études bioéquivalence comprennent généralement les catégories suivantes : études pharmacocinétiques, études pharmacodynamiques, études cliniques et études in vitro.

2.3.1.1. Les études pharmacocinétiques

Parlant des études pharmacocinétiques, les directives réglementaires recommandent d'effectuer des mesures d'exposition systémique pour refléter les différences cliniquement importantes entre les produits testés et les produits de référence. En effet, Il est difficile de mesurer le taux réel d'absorption, car ce taux varie de manière continue dans le temps [50]. Ces mesures d'exposition systémique comprennent : l'exposition totale (ASC_{0-t} ou $ASC_{0-\infty}$ pour les études à dose unique et $ASC_{0-\tau}$ pour les études à dose multiple et l'exposition maximale (C_{max}). Ainsi, les paramètres les plus importants à ressortir sont :

- C_{max} : la concentration plasmatique maximale indiquant si le médicament est suffisamment absorbé par voie systémique pour apporter une réponse thérapeutique.
- T_{max} : le moment de la concentration plasmatique maximale correspond au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament après l'administration du médicament. À T_{max} , l'absorption est maximisée et le taux d'absorption du médicament est égal au taux d'élimination du médicament. Lors de la comparaison de médicaments, le T_{max} peut être utilisé comme une indication approximative du taux d'absorption du médicament.
- SSC ou AUC : la surface ou l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique-temps qui donne une mesure du degré d'absorption ou de la quantité de médicament atteignant la circulation systémique.

Dans des circonstances normales, le sang biologique devrait être le liquide biologique échantillonné pour mesurer les concentrations de médicament. La plupart des médicaments peuvent être mesurés dans le sérum ou le plasma ; cependant, avec certains médicaments, le sang total (par exemple, le tacrolimus) peut être plus approprié pour l'analyse. Si les concentrations dans le sang sont trop petites pour être détectées et qu'une quantité

substantielle (40%) du médicament est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, celle-ci peut servir de fluide biologique à prélever[40].

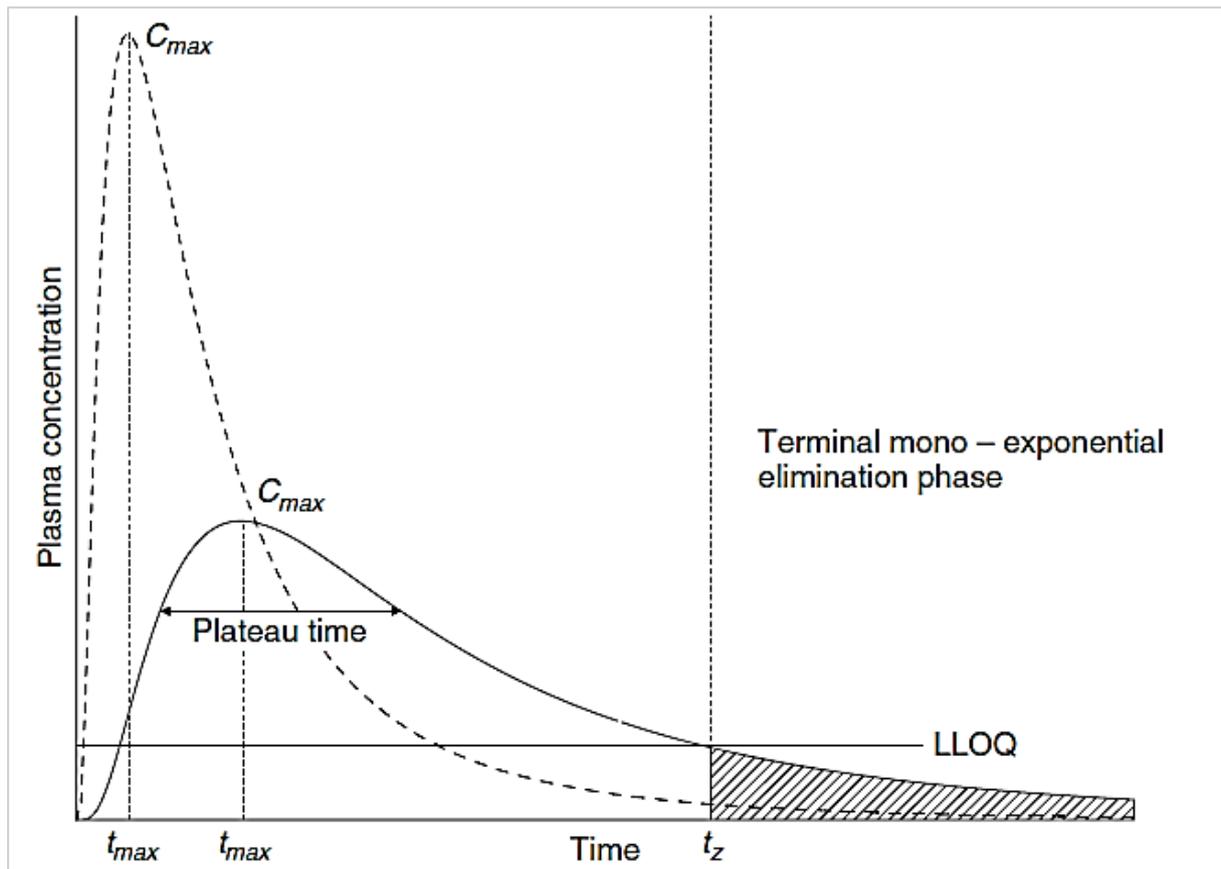


Figure 7 : courbe concentration plasmatique temps après administration de dose unique (t_z = temps d'échantillonnage de la dernière concentration observée au-dessus de la limite inférieure de quantification (LLOQ))

2.3.1.2. [Les études pharmacodynamiques](#)

Ces méthodes sont complémentaires aux approches pharmacocinétiques et impliquent une mesure directe de l'effet du médicament sur un processus physiologique en fonction du temps. Le pharmacodynamique fait référence à la relation entre la concentration du médicament au site d'action (récepteur) et la réponse pharmacologique. La réponse pharmacologique produite dépend de la structure chimique de la substance médicamenteuse et de son interaction avec les récepteurs du médicament au site d'action. La réponse pharmacodynamique est observée lorsque la substance active est administrée au site d'action dans une concentration efficace.

Par exemple, l'effet d'un antibiotique a été observé par l'inhibition de la croissance microbiologique. La concentration de médicament qui inhibe simplement la croissance des bactéries est appelée concentration minimale inhibitrice ou CMI. Cette concentration de médicament pourrait également être considérée comme la concentration minimale efficace (CME). Le délai d'apparition correspond au temps nécessaire pour que les concentrations de médicament atteignent la CME ou la concentration minimale de médicament qui ne fait que produire un effet pharmacodynamique. Tant que la concentration du médicament est supérieure à la CME, l'effet du médicament continue. La réponse pharmacodynamique augmente avec une augmentation de la concentration du médicament au site récepteur jusqu'à une réponse pharmacodynamique maximale. Ainsi, la réponse pharmacodynamique maximale est liée à l'intensité de la réponse au médicament, comme illustré à la figure 8.

Lorsqu'une étude d'effet pharmacodynamique est utilisée pour mesurer la biodisponibilité et / ou la bioéquivalence, une étude préliminaire peut être nécessaire pour démontrer une courbe dose-réponse. Dans certains cas, les sujets doivent être présélectionnés pour les répondeurs et les non-répondeurs. Cela devrait être fait avant l'étude et la procédure devrait être indiquée dans le protocole. Les non-répondeurs doivent être identifiés et exclus de l'étude. La méthodologie doit être validée pour la précision, l'exactitude, la reproductibilité et la spécificité. La réponse pharmacodynamique doit être mesurée quantitativement à l'aide d'une approche à double insu. Si possible, les mesures devraient être enregistrées avec une instrumentation appropriée.

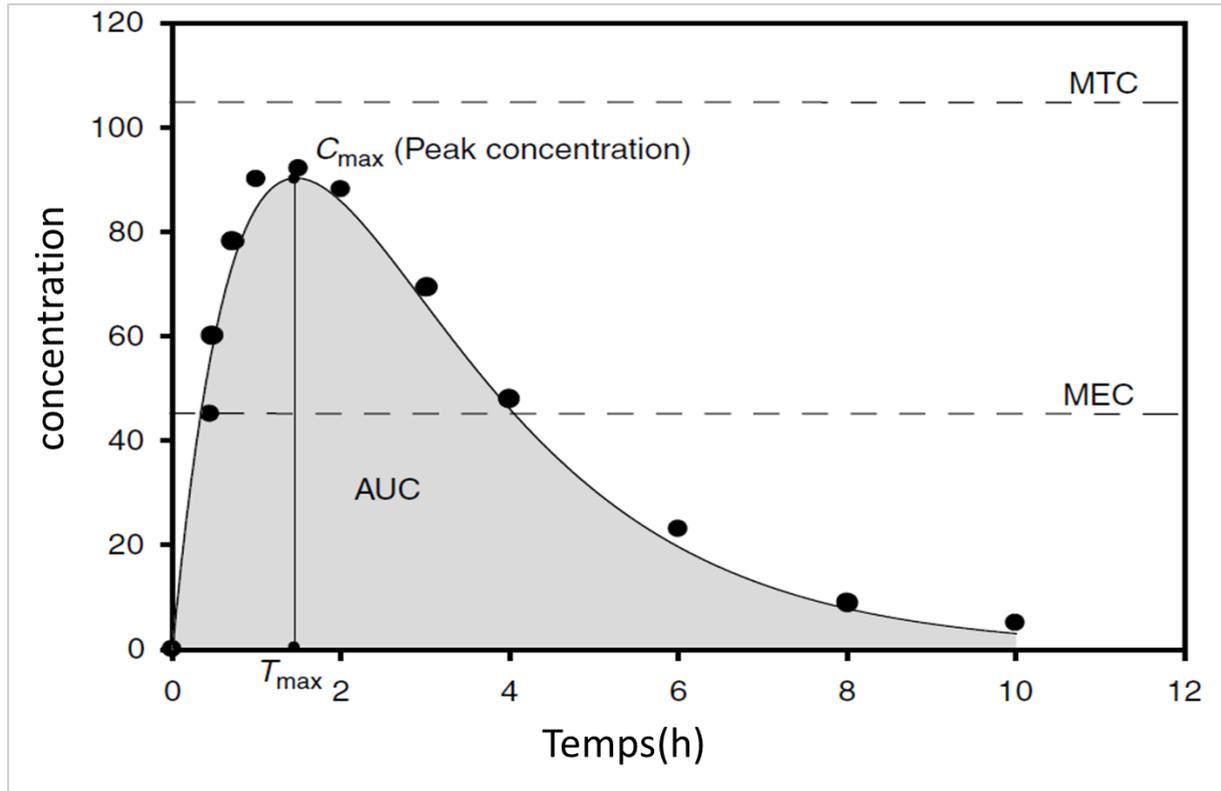


Figure 8 : courbe concentration plasmatique temps illustrant la réponse pharmacodynamique (MTC = concentration minimale toxique ; MEC= concentration minimale efficace ou CME)

2.3.1.3. Les études cliniques

Avant de choisir le type d'étude clinique appropriée, l'investigateur devra se baser sur les études menées par l'innovateur du médicament de référence, une revue de la littérature, les recommandations et la réglementation en vigueur.

Les études à dose unique sont préférées car elles sont généralement plus sensibles pour évaluer la libération in vivo de la substance médicamenteuse à partir du produit médicamenteux par rapport aux études à doses multiples. Les circonstances suivantes exigent une étude pharmacocinétique à doses multiples [40, 49]:

- Pour les produits à libération modifiée pour lesquels la fluctuation de la concentration plasmatique sur un intervalle de dosage à l'état d'équilibre doit être évaluée.
- Si des problèmes de sensibilité empêchent des mesures de la concentration plasmatique suffisamment précises après l'administration d'une dose unique.

- Si la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique ou de la disposition plasmatique exclut la possibilité de démontrer la bioéquivalence dans une étude à dose unique de taille raisonnable, cette variabilité est réduite à l'état d'équilibre.
- Lorsqu'une étude à dose unique ne peut pas être menée chez des volontaires en bonne santé pour des raisons de tolérabilité, une étude à dose unique n'est pas réalisable chez les patients.
- Si le médicament a une demi-vie d'élimination terminale longue et que les concentrations sanguines après une dose unique ne peuvent être suivies pendant un temps suffisant.
- Pour les médicaments qui induisent leur propre métabolisme ou présentent une grande variabilité intra-individuelle.
- Pour les produits combinés pour lesquels le rapport de concentration plasmatique des substances individuelles est important.
- Pour les préparations à enrobage entérique dans lesquelles l'enrobage est innovant.

2.3.1.4. [Les études in vitro](#)

Les études in vitro servaient essentiellement à compléter les études de bioéquivalence in vivo. Au Etats Unis une recommandation avait été émise par le bureau de l'évaluation technologique en 1974 : « Il n'est ni faisable ni souhaitable que des études de biodisponibilité soient conduites pour tous les médicaments ou produits pharmaceutiques. Certaines classes de médicaments pour lesquelles la preuve de la bioéquivalence est essentielle doivent être identifiées. La sélection de ces classes de médicaments doit être basée sur l'importance clinique, les rapports entre les concentrations thérapeutiques et toxiques dans le sang et certaines caractéristiques pharmaceutiques ». Plus récemment, un système de classification biopharmaceutique (SCB) classe les substances médicamenteuses comme présentant une solubilité et une perméabilité élevées ou faibles, et les produits médicamenteux en fonction de la dissolution. Selon cette approche, les substances médicamenteuses peuvent être classées en quatre classes (Classe I : hautement soluble et hautement perméable, Classe II : hautement perméable et peu soluble, Classe III : très soluble et peu perméable, Classe IV : peu soluble / peu perméable). En utilisant l'approche SCB, une substance médicamenteuse hautement perméable et hautement soluble formulée dans un produit médicamenteux à dissolution rapide peut être dispensée des études de bioéquivalence in vivo [19, 51-53].

Les tests de dissolution peuvent également être utilisés pour réduire le nombre d'études in vivo dans d'autres circonstances et pour évaluer la qualité du traitement par lot et favoriser la libération du lot; assurer le contrôle des processus et l'assurance de la qualité; et évaluer la nécessité de poursuivre les études BE par rapport aux modifications mineures post-approbation [54].

2.3.2. Considérations réglementaires générales pour la réalisation des essais

Les considérations générales lors des études bioéquivalence sont les suivantes :

- Conception et protocole de l'étude
- collecte traitement de données de bioéquivalence
- les méthodes bioanalytiques
- Approches et analyses statistiques
- Les critères d'acceptation

2.3.2.1. Conception et protocole de l'étude

L'établissement de la bioéquivalence d'un médicament générique par rapport à un médicament de référence dépend principalement de la conception et du protocole définissant le déroulement de l'étude. En effet, la qualité des échantillons et donc des résultats en dépend. En général, le type et le nombre d'études (à dose unique et / ou à doses multiples ; à jeun et / ou sous-alimentation) dépendent des propriétés physicochimiques du principe actif (ou du produit de référence), de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans sa composition ; ainsi que les directives et spécifications réglementaires en vigueur. Il existe différents type d'étude à réaliser pour les études de biodisponibilité et de bioéquivalence lorsqu'il s'agit de comparer deux formulations (tableau II)

➤ **La conception croisée**

Une conception croisée est une conception telle que chaque sujet de l'étude expérimentale reçoit différents traitements au cours de différentes périodes de temps, c'est-à-dire que les patients passent d'un traitement à l'autre au cours de l'essai. L'ordre d'administration du traitement est appelé séquence et le temps d'administration du traitement est appelé période. En règle générale, les traitements sont désignés par des lettres majuscules, telles que A, B, R, T etc. Les séquences doivent être déterminées a priori. Ainsi, pour une conception à deux

séquences, on définit soit séquence 1=RT (le médicament de référence puis le test) et séquence 2 = TR soit inversement. Les sujets sont randomisés en séquences.

La conception de croisement standard (la plus populaire) est la conception de croisement à 2 séquences, à 2 périodes et à 2 traitements, avec les séquences AB et BA, ou RT et TR, parfois appelée conception de croisement 2×2 . Dans cette conception particulière, TR est la première séquence de traitements et RT, la deuxième séquence de traitements. Selon la conception (TR, RT), les sujets qualifiés auxquels la séquence 1 est attribuée de manière aléatoire reçoivent d'abord le produit à tester (T), se croisent pour recevoir le produit de référence (R) après une durée d'épuration suffisante (hors période). De même, les sujets qui sont affectés de manière aléatoire à la séquence 2 (RT) recevront d'abord le produit de référence (R), puis se croiseront pour recevoir le produit à tester (T) après une période d'épuration suffisante.

L'avantage du plan croisé est que l'erreur intra-sujet est utilisée dans la construction des intervalles de confiance pour comparer les différences de moyenne; l'erreur intra-sujet est toujours moindre que l'erreur inter-sujet utilisée dans le plan parallèle [55].

L'inconvénient principal de la conception croisée est l'effet de traitement ou effet de report (carryover effet). Il est défini comme l'effet du traitement de la période précédente sur la réponse à la période suivante. En d'autres termes, si un sujet reçoit un traitement A pendant la première période et un traitement B pendant la deuxième période, les mesures effectuées pendant la deuxième période pourraient résulter de l'effet direct du traitement B administré pendant la deuxième période et / ou report ou effet résiduel du traitement A administré au cours de la première période. Ces effets de report génèrent un biais statistique. L'une des limites de la conception croisée standard 2×2 est qu'elle ne fournit pas d'estimations indépendantes de variabilités intra-sujet puisque chaque sujet reçoit le même traitement une seule fois.

Par rapport à une conception en parallèle, étant donné que la conception de l'essai croisé impose plus de temps au patient, on s'attendrait à ce qu'une proportion plus élevée de participants abandonnent l'essai ou soient perdus de vue. Cependant, l'essai croisé devrait permettre de réduire les biais de confusion [56, 57].

➤ **La conception parallèle**

Contrairement à la conception croisée, au cours de la conception parallèle, les sujets sont randomisés pour un traitement et restent sur ce traitement pendant toute la durée de l'essai. Deux groupes de traitements, A et B, sont administrés de sorte qu'un groupe ne reçoive que A, tandis qu'un autre groupe ne reçoit que B. une étude parallèle serait plus appropriée si des préoccupations concernant les effets de report étaient présentes. C'est le cas lorsqu'on est en présence de principes actifs à demi-vies très longues.

Les deux traitements A et B peuvent être deux médicaments différents (étude de bioéquivalence des médicaments génériques) ou simplement de doses différentes d'un même médicament. La randomisation est l'un des principaux aspects d'une étude parallèle permettant d'assurer la précision des résultats et de réduire les risques de biais. La faiblesse des études avec des groupes parallèles réside dans le fait que la variabilité inter-sujet influence l'interprétation des résultats.

➤ **La conception répliquée**

Elle est utilisée lorsque l'essai concerne un principe actif à pharmacocinétique hautement variable, c'est-à-dire dont la variabilité des paramètres pharmacocinétiques dépasse les 30%[40]. Au cours de l'étude, chaque sujet est assigné aléatoirement à des séquences, où au moins un des traitements (généralement le traitement référence) est administré au moins deux fois. Au cours des études de bioéquivalence, Le produit à l'essai (T - pour « test ») doit être administré soit une fois dans un plan d'étude à trois périodes (RTR, TRR, RRT) soit deux fois dans un plan d'étude à quatre périodes (TRTR, RTRT). Non seulement la variabilité globale au sein des sujets, mais aussi la variabilité intra-sujet par traitement peut être estimée. Ce type d'étude exige un petit nombre de sujets comparé à une conception standard 2× 2 mais compensé par un nombre accru de périodes.

Tableau II : Comparaison types d'étude de Bioéquivalence de deux formulations

Type	Détails	Avantages	Inconvénients
Croisée	le produit à l'essai et le produit de référence sont administrés à chacun des sujets en des périodes différentes	<ul style="list-style-type: none"> - l'erreur inter-sujet ne contribue pas à la variabilité - l'erreur intra-sujet est moindre - nécessite un faible échantillon et donc moins de sujet 	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'effet de traitement et de séquence en liaison avec la période d'épuration - N'est pas adapté aux médicaments à libération modifiée et aux principes à pharmacocinétique hautement variable
Parallèle	chaque groupe de patients reçoit simultanément un seul traitement.	<ul style="list-style-type: none"> - Durée plus courte - L'impact de l'abandon de sujet est maîtrisable - Applicable aux principes actifs à demi-vie longue 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessite une grande taille d'échantillon
Répliquée	le produit est administré plus d'une fois chez les mêmes sujets en des périodes différentes.	<ul style="list-style-type: none"> - nécessite un faible nombre de sujet - comparaison de la variabilité intra-sujet - Applicable aux principes actifs à pharmacocinétique hautement variable 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessite un grand nombre d'échantillon (sang) - favorise les abandons de sujets de longue durée et couteuse

2.3.2.2. Collecte de données de bioéquivalence

2.3.2.2.1. Sélection des sujet

Les études de bioéquivalence in vivo devraient être menées chez des individus de 18 ans ou plus, représentatifs de la population générale, en tenant compte de l'âge, du sexe et de la race. Si le produit est destiné à être utilisé chez les deux sexes, l'inclusion de proportions identiques d'hommes et de femmes devrait être envisagée. Dans les cas où d'autres types de populations sont considérés, des considérations spéciales doivent être prises en compte[58]. Par exemple, si les sujets âgés doivent être inclus dans les études de bioéquivalence, il convient de prendre en compte le stress, le volume de sang corporel, l'état de la maladie chronique et les effets pharmacocinétiques d'une altération de la fonction organique de ceux-ci, ces facteurs pouvant modifier le profil d'absorption du médicament à l'étude. De même, les facteurs de stress, effets pharmacocinétiques de possibles états pathologiques, médicaments concomitants et régimes spéciaux doivent être pris en compte lorsque les études de biodisponibilité et de bioéquivalence doivent être conduites auprès de la population de patients, ces facteurs pouvant fortement influencer la variabilité intra-sujet et inter-sujet et aboutissent par conséquent à une population d'étude très hétérogène [59].

2.3.2.2.2. La période d'épuration

Lors des études de bioéquivalence utilisant une conception croisée, une période suffisante de sevrage entre les périodes de dosage est nécessaire pour atténuer l'effet résiduel éventuel de la dose précédente qui peut être reporté à la période de dosage suivante [59]. Cette durée est calculée en fonction de la demi-vie d'élimination du principe actif du produit médicamenteux.

2.3.2.2.3. L'échantillonnage

Il est souhaitable de prélever suffisamment d'échantillons à différents intervalles afin de caractériser de manière précise et fiable la courbe de concentration en fonction du temps et, par conséquent, le profil d'absorption du médicament. À cette fin, il est suggéré de prélever davantage d'échantillons (sang) au niveau de la C_{max} et de couvrir au moins trois demi-vies du produit pharmaceutique.

2.3.2.3. Méthode Bioanalytique

La bioanalyse ou la mesure quantitative du principe actif ou de son métabolite dans des fluides biologiques, principalement du sang, du plasma, du sérum, de l'urine ; devrait être

l'étape suivant la phase clinique de l'étude. Elle devrait être exécutée dans le strict respect des bonnes pratiques de laboratoire et des exigences réglementaires spécifiques. Ainsi, elle doit être réalisée à l'aide d'une méthodologie entièrement validée. D'excellents documents d'orientation scientifique et réglementaire décrivant les exigences pour une méthode entièrement validée sont disponibles [60]. En général les méthodes bioanalytiques devront être reproductibles, sélectives et suffisamment sensibles, précises et exactes.

2.3.2.4. Approches et analyses statistiques

2.3.2.4.1. La taille de l'échantillon et la puissance de l'étude

La réussite d'une étude de bioéquivalence nécessite de connaître les caractéristiques (la variabilité ...) des produits dans le corps humain, de sorte qu'un nombre approprié de sujets puissent être recrutés et confère une puissance adéquate permettant de vérifier l'hypothèse avec une probabilité raisonnable (c'est-à-dire au moins 80%) que les deux produits sont bien bioéquivalents. Les deux critères jugés les plus importants à comprendre sont la variabilité inhérente du médicament et le rapport moyen géométrique entre le produit à tester et le produit de référence. Ces deux paramètres peuvent être déterminés par le biais d'une étude pilote de 6 à 12 sujets [18] ou à partir de la littérature.

2.3.2.4.2. Approche par Intervalle de confiance à 90%

D'après cette approche, un intervalle de confiance de 90% pour le rapport des moyennes de la réponse pharmacocinétique primaire telle que l'ASC ou la Cmax devrait être pris en compte en utilisant un modèle d'analyse de variance ANOVA. Il ya bioéquivalence si l'intervalle de confiance obtenu à 90% se situe totalement dans les limites fixées [80% - 125%]. On considère les hypothèses nulle H0: Bio-inéquivalence vs alternative H1: Bioéquivalence [59]. Cette limite était basée sur le jugement clinique selon lequel un produit à tester avec des mesures de biodisponibilité hors de cette plage devrait se voir refuser l'accès au marché, car il présentait un risque inacceptable pour le consommateur. Le concept d'utilisation d'une approche par intervalle de confiance reposait en réalité sur le fait que si les ratios des deux paramètres d'intérêt clinique (AUC, Cmax, etc.) devaient être comparés, chacun avec sa propre variabilité pouvant être aléatoire ou non [18].

2.3.2.4.3. Le traitement statistique des données

Le traitement de données le plus courant implique l'analyse de variance (ANOVA). Pour ce faire, divers programmes appropriés tel que SAS (SAS 2005, Système d'analyse statistique, SAS Institute, Cary, NC) ou WINNONLIN (Pharsight Corporation, St. Louis, MO) sont utilisés. Ces programmes intègrent dans l'analyse, les variabilités liées aux sujets, la formulation, période et les interactions entre ceux-ci. Les ratios moyens géométriques et les données logarithmiques transformées sont examinés pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'intervalle de confiance à 90% de l'étendue (exposition totale, ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ ou ASC extrapolée à l'infini) et de la concentration maximale (exposition maximale, estimation ponctuelle de la concentration maximale observée dans la courbe de la concentration plasmatique dans le temps) se situe dans les limites d'acceptation de 80 à 125%. Plus récemment, d'autres traitements de données appliqués à des médicaments hautement variables (MPHV) et des médicaments ayant une longue demi-vie terminale, des formes posologiques spécialisées, ont été populaires. Ces autres traitements comprenant des mesures partielles de surface et des mesures d'exposition, notamment la C_{max} et l'ASC.

2.3.2.5. Critères d'acceptation de la bioéquivalence

2.3.2.5.1. La règle des 80/125

La bioéquivalence est conclue si l'intervalle de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques de la formulation à tester se situe dans l'intervalle de [80% - 125%] par rapport à la formulation de référence avec une assurance à 90%. L'ASC (0- ∞) ou de l'ASC (0-t) et de la C_{max} sont en général les données à prendre en compte lors de l'évaluation. Ces données devraient subir a priori une transformation logarithmique [59].

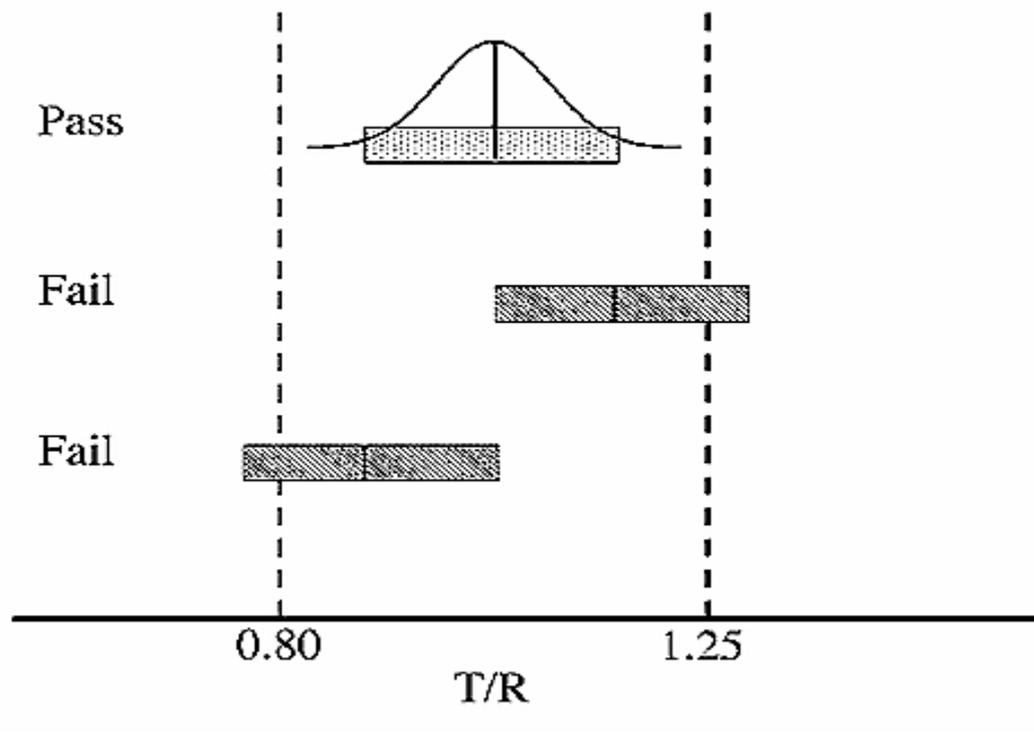


Figure 9 : Intervalle d'acceptation des critères de bioéquivalence (T=test, R= référence)

2.3.2.5.2. [Médicament à paramètre pharmacocinétique hautement variable](#)

Lors des études de bioéquivalence, les Médicament à paramètre pharmacocinétique hautement variable sont considérés comme des médicaments dont la variabilité intra-sujet dépasse les 30% des coefficients de variation des paramètres pharmacocinétiques à savoir ASC et la Cmax [40, 61]. En raison de cette grande variabilité, il peut être nécessaire que les études nécessitent une taille d'échantillon importante afin de fournir une puissance statistique suffisante pour respecter les limites d'acceptation. Il est donc difficile de concevoir des études de bioéquivalence pour ces types de médicaments. En conséquence, les réglementations autorisent un élargissement des limites d'acceptation (ex 0,75-1,33 et plus 0,69-1,43) de façon prospective et justifiée.

2.3.2.5.3. Médicament à fenêtre thérapeutique étroite

Dans certains cas, l'intervalle des limites d'acceptation de la bioéquivalence des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), devra être réduit. Ainsi selon la directive EMA révisée sur l'investigation de la bioéquivalence, l'intervalle d'acceptation habituel pour l'AUC, ainsi que pour le Cmax, si nécessaire pour des raisons de sécurité, d'efficacité ou de contrôle du niveau de médicament, peut être réduit à 90,00 - 111,11%. Cependant, selon la même directive : "Il n'est pas possible de définir un ensemble de critères pour classer les médicaments en tant que médicaments à marge thérapeutique étroite et il doit être décidé au cas par cas si une substance active est un MTE basé sur des considérations cliniques". Par exemple, la cyclosporine et le tacrolimus sont des substances médicamenteuses pour qui l'EMA a clairement indiqué qu'elles devraient être considérées comme ayant une marge thérapeutique étroite. Et, en fonction de considérations d'efficacité et de sécurité, des limites d'acceptation de 90,00 à 111,11% sont requises pour la cyclosporine pour l'ASC et la Cmax. Par contre, pour le tacrolimus, le critère d'acceptation n'est resserré qu'à 90,00-111,11% pour l'ASC, mais non plus pour la Cmax lorsque les limites d'acceptation habituelles de 80,00 à 125,00% s'appliquent [62, 63].

3- LA REGLEMENTATION NATIONALE ET INTERNATIONAL APPLIQUEE AUX MEDICAMENTS GENERIQUES ET AUX ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

Il existe au Maroc comme à l'étranger un certain nombre de textes réglementaires et recommandations destinés à cadrer les essais cliniques en général et les études de bioéquivalence en particulier.

3.1. Contexte règlementaire Marocain

3.1.1. La loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie au Maroc

Elle a été promulguée le 07 décembre 2006, abrogeant et remplaçant le texte de référence, le dahir du 19 février 1960 qui régissait la profession pharmaceutique. Pendant que l'article premier définit le médicament dans sa présentation et dans sa fonction, l'article 2 énonce les différentes catégories de médicaments parmi lesquelles : la spécialité générique. En outre, cette loi stipule que : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne peut être délivrée que si

le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à : ... Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique (article 8).

3.1.2. La loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales

Le Dahir n° 1-15-110 du 18 Chaoual 1436 (4 août 2015) portant promulgation de la loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales est un texte majeur dans le domaine de la recherche médicale destiné à instaurer une éthique dans le cadre de ces recherches dans la mesure où le sujet principal est l'être humain. En effet ce texte vient non seulement combler le vide juridique qui existait du fait de l'absence de textes législatifs ou règlementaires encadrant ces recherches, mais aussi apporter des garanties aux personnes participant à ce genre de recherche. Aussi la recrudescence des recherches biomédicales dans l'espace sanitaire marocain, a-t-elle interpellée le législateur à prendre des mesures pour encadrer de telles recherches, et instaurer un cadre juridique répondant aux besoins de telles recherches. La loi n° 28-13 concilie donc entre le besoin de sécurité, de respect de la dignité humaine, de respect des droits de l'homme, de protection de l'être humain et la nécessité de doter les praticiens d'un environnement de travail défini et encadré juridiquement.

Afin d'assurer un cadre juridique protecteur de la personne participant aux recherches biomédicales, la loi 28-13 prévoit des dispositions relatives au consentement et aux droits des personnes participant à ces recherches. C'est alors que le droit d'information suivi de son corollaire, le droit de rétractation permet aux participants de pouvoir acter leur participation à une recherche biomédicale en tout état de cause. S'y ajoutent, les droits reprenant pour l'essentiel les principes universels consacrés par les textes fondamentaux de droits de l'homme et relatifs notamment à la protection de la vie humaine, de la santé, de l'intégrité physique, de l'équilibre physique et de la dignité ainsi que le respect de la vie privée et de la confidentialité des données. Enfin le texte met en place des comités régionaux de protection de personnes.

S'agissant des conditions de réalisation, la loi exige que les recherches soient effectuées dans les établissements de santé relevant de l'Etat, civils ou militaires, dans les établissements de santé privés, dans les lieux de recherche relevant des centres hospitaliers universitaires constitués par voie réglementaire et sur la base d'une convention qui définit les

modalités de fonctionnement desdits centres. De même que la mise en place d'un protocole définissant chaque étape de la recherche est exigée. Elle statue ensuite sur les obligations et les responsabilités du promoteur.

La loi n°28-13 a mis en place des mesures de coercition qui s'appliqueraient à quiconque contreviendrait aux dispositions de ladite loi. Elle a dans un premier temps défini les personnes habilitées à constater les infractions avant d'en édicter les mesures sanctionnant ces infractions.

3.1.3. La loi 09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel.

Après un aperçu sur ce que peuvent signifier une "donnée à caractère personnel", une "donnée sensible" ainsi que le traitement de ces données ; il a été question du champ d'application de la présente loi. Celle-ci a par ailleurs énuméré les droits des personnes concernées, les obligations des responsables du traitement des données. Elle a insisté sur la mise en place d'une commission nationale de contrôle de la protection des données à caractère personnel, ses pouvoirs et attribution, sa composition, son organisation et fonctionnement, son administration. Elle a établi les modalités de transfert des données vers un pays étranger pour en finir avec les sanctions en cas de non-respect des textes qui la composent.

3.1.4. Le décret n°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain

Il s'agit d'un décret d'application de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. Il a pour finalité d'apporter plus d'éclaircissement sur les conditions relatives à la demande d'autorisation de mise sur le marché à savoir le dossier d'AMM dans sa composition ; l'octroi, le renouvellement, le transfert, la suspension et le retrait de l'AMM.

Ce décret occupe une place importante dans toute la réglementation appliquée aux médicaments génériques. En effet, c'est elle qui précise en plus de la constitution du dossier d'AMM que l'établissement pharmaceutique industriel demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques lorsque le médicament objet de la demande est un générique[28].

3.1.5. Décret n° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

Il s'agit aussi d'un décret d'application de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie notamment de ses articles 2 et 8. En effet, il précise par le paragraphe 6 de l'article 2, le contenu des notions bioéquivalence, biodisponibilité, les médicaments nécessitant les études de bioéquivalence. Il réitère que la démonstration de la bioéquivalence est obligatoire pour tout médicament générique fabriqué localement ou importé.

3.1.6. Projet d'Arrêté du ministère de la santé fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques (Annexe I) :

Cette ligne directrice a été établie afin que les études de biodisponibilité comparatives soient menées conformément aux bonnes pratiques cliniques qui visent à garantir non seulement la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets mais aussi l'innocuité et l'efficacité du médicament.

3.2. Contexte réglementaire international

A côté de l'arsenal réglementaire national, il existe aussi un certain nombre de recommandations (lignes directrices) et normes internationales auxquelles le Maroc adhère ou fait référence à l'exemple des recommandations qui émanent de la conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH) ou de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit notamment des bonnes pratiques cliniques ICH E6 [64] et des bonnes pratiques de laboratoire [65] de l'OMS.

En outre, chaque pays ou groupe de pays dispose d'une autorité de réglementation ainsi que des directives réglementaires pour la réalisation des études de bioéquivalence. On peut citer comme organisation (groupe de pays), l'ASEAN (Association of South East Asian Nations) [66], CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization)[49], l'EMA (European Medicines Agency)[40], GCC (Gulf Cooperation Council), SADC (Southern African Development Community) [67]. La liste suivante rappelle les autorités de réglementation et les ministères de la santé de quelques pays recensés par l'OMS [68].

Bien les nombreux scientifiques aboutissant à l'élaboration de réglementations et de directives indiquant quand et comment les essais devraient être menées, l'harmonisation est une question

fondamentale qui doit être soulevée dans le domaine de la bioéquivalence. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a également abordé ce sujet [1, 69]. La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a travaillé quant à elle, à l'élaboration d'une série de lignes directrices dans les domaines de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité. L'ICH avait émis le document technique commun (CTD) afin de fournir un support concernant un ensemble d'informations de base pouvant être soumis aux agences de réglementation du Japon, des États-Unis et de l'Europe (3). Bien que les directives n'aient pas été harmonisées dans l'ICH, le module 2 du CTD, qui porte sur les résumés de rapports, contient une section (G / 1) qui contient des informations sur les produits biopharmaceutiques et les méthodes d'analyse associées. Les progrès de l'ICH et de l'OMS sont complémentaires et créent une opportunité de convergence au niveau mondial en matière d'harmonisation des approches de biodisponibilité et de bioéquivalence [54].

Une liste des sites web de quelques autorités de réglementation des médicaments identifiés au niveau mondial est présentée à l'annexe 2.



CHAPITRE II : ANALYSE CRITIQUE DE LA REGLEMENTATION MAROCAINE SUR LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET COMPARAISON AVEC LES RECOMMANDATIONS ET INTERNATIONALES

1. INTRODUCTION

L'évaluation de «l'interchangeabilité» entre le produit générique et le produit innovant est réalisée par une étude d'équivalence ou de bioéquivalence in vivo [22]. Bien que les principes de bioéquivalence soient clairement définis depuis le début des années 1990 (c.-à-d. Intervalle d'acceptation de 20% [80% - 125%]) pour l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre la moyenne des moindres carrés des paramètres pharmacocinétiques (Cmax et surface sous courbe (SSC)) du médicament générique et de référence après la transformation logarithmique, il n'existe pas de consensus international sur les détails concernant les exigences relatives à la conception, à la réalisation et à l'évaluation des études de bioéquivalence, car elles n'ont jamais fait l'objet de la Conférence internationale sur l'harmonisation. Par conséquent, chaque pays ou groupement de pays, à l'exemple des États-Unis, l'Union européenne (UE), le Canada, et l'Afrique du Sud a établi ses propres directives [70]. En conséquence, avant de se lancer dans des études de bioéquivalence, il est essentiel que l'industrie pharmaceutique étudie les recommandations en matière de bioéquivalence pour les pays respectifs dans lesquels elle souhaite commercialiser ses produits. Au Maroc, ces recommandations sont représentées par le Décret n° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques et le projet d'arrêté du ministère de la santé fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques.

Ce chapitre a pour but de faire un résumé et une analyse critique de la réglementation marocaine dans le domaine des études de bioéquivalence et de la comparer avec les différentes approches internationales concernant les formes orales solides à libération immédiate.

2. MATERIELS ET METHODES

Pour réaliser ce travail, nous avons analysé tous les documents de la réglementation marocaine en relation avec la bioéquivalence (loi, décret, projet d'arrêté, circulaire et décision ministérielle). Nous avons ensuite comparé cette réglementation avec les réglementations et les guidelines au niveau international en se référant aux sites officiels des autorités dans lesdits pays, aux sites des institutions expertes dans ce domaine ainsi qu'aux directives et publications des agences réglementaires de plusieurs pays et groupes de pays ou organisation : WHO (World Health Organisation), EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), ASEAN (Association of South East Asian Nations), Inde (CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization)), GCC (Gulf Cooperation Council), SADC (Southern African Development Community), Santé Canada, Australie, SFDA, chine (Center For Drug Evaluation/ CFDA), Japon.

La réglementation nationale sur les conditions de réalisation des études de bioéquivalence a été analysée de façon critique par rapport aux éléments suivants : la conception de l'étude ; le choix et le nombre de sujets ; la conduite de l'étude : normalisation, les paramètres pharmacocinétiques à étudier, les méthodes bio-analytiques ; les critères d'acceptation ; les médicaments à haute variabilité et à marge thérapeutique étroite ; les critères de dispenses.

Cette analyse est plus concentrée sur les médicaments à libération immédiate vu que le projet d'arrêté ne fait pas allusion aux médicaments à libération modifiée.

3. RESULTATS

3.1. Les conditions de réalisation des études de bioéquivalence

3.1.1. *La conception de l'étude*

La conception de l'étude comprend souvent le choix d'un type d'étude (croisée, en parallèle, répétée) et à dose simple ou multiple.

3.1.1.1. Le type d'étude

Selon le pays, divers organismes de réglementation fournissent des détails sur le type d'étude à effectuer ainsi que sur leur nombre, tel indiqué ci-dessous (tableau III).

En somme, les études randomisées croisées à dose unique et non répétitives sont recommandées pour les médicaments à libération immédiate comme les médicaments à libération prolongée.

Dans certaines circonstances, à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, d'autres modèles bien établis pourraient être considérés : la conception en parallèle pour les principes actifs ayant des demi-vies très longues et la conception répliquée pour ceux ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables. L'EMA autorise la conception en parallèle pour les substances à demie vie très longue et les substances ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables [40]. La conception en parallèle peut être utilisée aux Etats unis, si l'étude croisée est problématique[58]. Elle est aussi autorisée au Canada pour les médicaments à demie vie très longue et ceux à libération prolongée [55]. l'ASEAN comme l'Inde spécifie le choix de la conception en parallèle pour les substances de demi-vie très longues et de la conception répliquée pour les substances à biodisponibilité très variable[49, 66]. La SADC rajoute que pendant la conception en parallèle, l'étude devrait couvrir au minimum 72 heures[67].

Tableau III : Conception de l'étude

Pays	Médicament a libération immédiate	Médicament à libération modifiée
Maroc	Une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, en deux séquences est recommandée. Les sujets de l'étude sont soit à jeun, soit alimentés.	Non spécifié
Europe & Australie [40]	Total de 1 à 2 études : -1 étude croisée à dose unique avec des sujets à jeun ou alimentés selon les recommandations du RCP (résumé des caractéristiques du produits/EMA)	sujets à jeun, sujets alimentés et sujets en état d'équilibre
U.S.A [58]	Deux(2) études : - 1 étude croisée à dose unique avec des sujets à jeun -1 étude croisée à dose unique, avec des sujets alimentés si les aliments sont mentionnés dans la monographie du produit, si un plan d'étude à doses multiples est important, une administration de dose et un échantillonnage appropriés doivent être effectués pour documenter l'état d'équilibre.	Sujets à Jeun et sujets nourris Si la conception d'une étude à doses multiples est importante, une administration posologique et un échantillonnage appropriés doivent être effectués pour documenter l'état d'équilibre.
Canada [55]	Une étude croisée à deux périodes comportant des sujets à jeun. Sont administrées les formulations d'essai et de référence.	sujets à jeun ou sujets alimentés
Japon	Une étude comportant des sujets à jeun et sujets alimentés	sujets à jeun, sujets alimentés et étude en conception répliquée
GCC [71]	Une étude à jeun et si l'effet des aliments l'exige alors une étude incluant l'alimentation est requise.	sujets à jeun et sujets alimentés
CDSCO [49]	une conception croisée à deux périodes et deux séquences	Une étude à jeun associée à une étude avec repas.
ASEAN [66]	une étude croisée à deux périodes et deux séquences	Une étude en conception répliquée en plus de l'étude à dose unique
SADC [67]	une conception croisée a équilibrage : deux périodes et deux séquences.	Une étude à jeun associée à une étude avec repas.

3.1.1.2. Dose simple ou multiple

Les recommandations marocaines sont identiques à celles de l'Europe selon lesquelles, la réalisation d'une étude à doses multiples chez les patients est acceptable si une étude de dose unique ne peut être effectuée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance et dans les cas où l'étude de dose unique n'est pas possible chez les patients [40, 71].

Selon la FDA, dans les cas où l'étude à dose multiple est importante, une administration appropriée de la dose et un échantillonnage devraient être effectués pour documenter l'état d'équilibre[58]. Selon Santé Canada, dans les études de biodisponibilité comparative, il conviendrait d'utiliser la même dose de chaque produit, de préférence en une seule forme unitaire[55]. Selon la CDSCO, des études de dose unique sont généralement recommandées. Cependant, il existe certaines situations où l'étude à doses multiples est requise, par exemple :

- i. Médicaments ayant une pharmacocinétique dépendante de la dose et du temps.
- ii. Certains produits à libération modifiée.
- iii. Lorsqu'il existe un problème de sensibilité dans les mesures de la concentration plasmatique après l'administration d'une dose unique.
- iv. Si la variabilité intra-individuelle est réduite à dose multiple [49].

Selon l'ASEAN et la CDSCO, les études de dose unique sont généralement recommandées, cependant, il existe des situations(énumérées) où les études à doses multiples sont requises[49, 66]. La SADC recommande des études à dose unique, mais des études à doses multiples préconisées lorsque cela est requis[67].

3.1.1.3. Dosage et linéarité de la pharmacocinétique

Une pharmacocinétique est considérée comme linéaire, par l'EMA, si la SSC/dose est différente de moins de 25% entre les différentes doses.

En cas de pharmacocinétique linéaire, dans l'intervalle thérapeutique, le plus fort dosage est préconisé pour les études de bioéquivalence. Si ce plus fort dosage peut entraîner des effets secondaires incompatibles avec la sécurité des sujets, un dosage plus faible peut être employé. En cas de non linéarité de la pharmacocinétique, deux possibilités existent : sous linéarité, le plus faible et le plus fort dosage doivent être testés ou sur linéarité, le dosage le plus fort doit être employé.

3.1.2. Le choix des sujets

Pour réduire la variabilité non liée à des différences entre les produits, les études de bioéquivalence doivent être effectuées auprès des volontaires sains à moins que le médicament présente des problèmes de sécurité (par exemple les anticancéreux) qui rend son utilisation chez ces volontaires sains non éthique. Les sujets sont choisis sur la base des critères comme l'âge, le sexe, Indice de masse corporelle (IMC). Les organismes de réglementation fournissent des détails sur le choix des sujets comme présenté ci-dessous (tableau IV). Ces sujets devraient en général avoir entre 18 et 55 ans correspondant à l'âge adulte, un indice de masse corporelle allant de 18.5 à 25 ou 30 kg/m² correspondant à celui d'un volontaire sain.

3.1.2.1. Âge

Selon l'EMA et la FDA, les sujets à recruter pour les études de bioéquivalence in vivo doivent être âgés de 18 ans ou plus et capables de donner le consentement éclairé[40, 58]. Pour le Canada l'âge des sujets devrait être compris entre l'âge de la majorité légale et l'âge d'apparition des modifications des fonctions organiques associées au vieillissement. En règle générale, cette fourchette se situe entre 18 et 55 ans inclusivement[55]. Selon le CDSCO, les études devraient être effectuées sur des volontaires adultes sains dans le but de minimiser la variabilité et permettre la détection des différences entre les médicaments de l'étude[49]. Selon l'ASEAN et la SADC, les sujets à inclure dans l'étude doivent être âgés de 18 à 55 ans, capables de donner leur consentement éclairé[66, 67].

3.1.2.2. Sexe

Selon les recommandations de l'EMA, les sujets peuvent être soit de l'un ou l'autre sexe[40]. Selon les recommandations de la FDA, si le produit médicamenteux est destiné aux deux sexes, des proportions similaires d'hommes et de femmes devraient être incluses dans l'étude. En outre, les sujets de 60 ans ou plus doivent être inclus dans le cas où le médicament est destiné principalement à des personnes âgées[58]. Santé Canada recommande que les études de biodisponibilité comparatives soient menées auprès de volontaires normaux en bonne santé (hommes et / ou femmes) afin de minimiser la variabilité[55]. Selon les directives de la CDSCO, les sujets de l'un ou l'autre sexe peuvent être utilisés dans l'étude, mais le choix du sexe doit être fait selon les critères d'utilisation et de sécurité [49]. Également, selon la SADC

et l'ASEAN, les sujets des deux sexes peuvent être inclus dans l'étude[66, 67]. Les recommandations de l'OMS sont conformes à celles de la FDA.

3.1.2.3. [Inclusions des sujets féminins](#)

Selon l'EMA, le risque pour les femmes en âge de procréer devraient être considéré lors de la conduite des études de bioéquivalence [40]. La FDA ne donne pas de directives spécifiques sur les précautions à prendre pendant l'inclusion des sujets féminins dans les études de bioéquivalence [58]. Le Canada recommande aux enquêteurs de veiller à ce que les volontaires ne sont pas enceintes, allaitantes ou susceptibles de devenir enceintes au cours de l'étude, la confirmation de la grossesse devrait être obtenue par des tests d'urine ou de sérum avant l'administration en chaque période[55]. La CDSCO recommande que les risques pour les femmes en âge de procréer soient considérés individuellement. Les femmes devraient être tenues de donner l'assurance qu'elles ne sont pas enceintes, et qu'elles ne deviennent enceintes qu'après l'étude, ce qui devrait être confirmé par le test de grossesse immédiatement avant la première et la dernière dose de l'étude. En outre, les femmes prenant les médicaments contraceptifs ne devraient normalement pas être incluses dans l'étude [49]. Selon la SADC et l'ASEAN, le risque pour les femmes en âge de procréer devrait être pris en compte individuellement [66, 67].

3.1.2.4. [Le phénotypage et/ou génotypage](#)

D'après la réglementation marocaine, le phénotypage et ou génotypage des sujets peuvent être étudiés pour des raisons de sécurité ou pour des raisons pharmacocinétiques [72]. EMA recommande d'examiner le phénotypage et / ou le génotypage des sujets pour des raisons de sécurité ou de pharmacocinétique [40]. La FDA ne fournit aucune information sur le phénotypage génétique [58]. Santé Canada ne fournit pas non plus d'indications relatives au phénotypage génétique [55]. Selon la CDSCO, le phénotypage et / ou le génotypage des sujets devraient être pris en compte pour les études de biodisponibilité exploratoire et toutes les études utilisant la conception de groupes parallèles. Il peut également être envisagé dans le cas de modèles d'étude transitoires pour des raisons de sécurité ou de pharmacocinétique. En outre, si un médicament connaît un profil pharmacocinétique altéré en raison d'un polymorphisme génétique majeur, des études pourraient être réalisées dans des panneaux de sujets de phénotype ou de génotype connus pour le polymorphisme en question [49].

L'ASEAN recommande également de considérer le phénotypage et / ou le génotypage des sujets pour les études de biodisponibilité exploratoire et toutes les études utilisant un groupe parallèle. Cependant, cela peut également être fait pour les conceptions d'études transversales pour des raisons de sécurité ou de pharmacocinétique [66]. Les recommandations de la SADC sont similaires à celles de la CDSCO et de l'ASEAN [67].

Tableau IV : Caractéristiques démographiques des sujets de l'étude

Pays	Age	Indice de masse corporelle IMC (kg/m²)	Sexe
Maroc	Entre 18 et 55 ans	18.5 – 30	Les deux sexes
Europe [40]	18 ans ou plus	18.5 – 30	Les deux sexes
USA [58]	18 ans ou plus	18.5 - 24.9	Les deux sexes
Canada [55]	Entre 18 et 55 ans	Le rapport taille / poids des volontaires sains doit être dans les limites de 15% de la normale.	Les deux sexes
Australie	Entre 18 et 55 ans	IMC normal	Les deux sexes
Japon	Volontaires adultes et sains	18.5 – 25	
GCC [71]	Entre 18 et 50 ans	Le poids corporel, la taille et la musculature doivent être dans les limites de 15% de la normale.	Si les femmes sont incluses dans l'étude, les effets dus aux différences entre les sexes, le cycle menstruel (le cas échéant) sont examinés statistiquement.
CDSCO [49]	volontaires adultes sains	Non spécifié	Les deux sexes
ASEAN [66]	Entre 18 et 55 ans	18.5 – 25	Les deux sexes
SADC [67]	Entre 18 et 55 ans	dans la plage normale selon la normale acceptée pour l'IMC ou dans les 15% de la masse corporelle idéale, ou toute autre référence reconnue.	Les deux sexes

3.1.3. Le nombre de sujets

Le nombre de sujets à inclure dans l'étude de bioéquivalence doit être fondé sur un calcul de la taille appropriée de l'échantillon. A l'instar de l'Europe, les USA, le Canada, l'Australie, l'ASEAN et l'OMS, le nombre de sujets évaluables dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12 [1, 40, 55, 58]. Idem en Afrique du sud ; toutefois, en présence de formes posologiques orales à libération modifiée, un minimum de 20 sujets est nécessaire[67]. Pour le GCC, un nombre de 24 volontaires sains est nécessaire ; un nombre inférieur à 24 peut être accepté (avec un minimum de 18) lorsqu'il est statistiquement justifié [71]. Pour la CDSCO, le nombre minimum de sujets ne devrait pas être moins de 16 sauf justifiée pour des raisons éthiques[49].

3.1.4. La conduite de l'étude

Les conditions de l'étude doivent être normalisées afin de minimiser la variabilité de tous les facteurs qui interviennent à l'exception de ceux relatifs aux produits testés. Ces conditions concernent l'apport hydrique, le régime alimentaire (tableau V) et l'exercice physique.

3.1.4.1. L'administration du produit, l'apport hydrique et le régime alimentaire

Les réglementations s'accordent sur une administration du produit avec un volume normalisé d'eau qui est dans l'ensemble entre 150 et 250 ml. En cas de produit pouvant être pris sans eau (comprimé à délitement buccal par exemple), l'administration d'eau avec le médicament est proscrite. Pour les formes solides orales à libération immédiate, les études sont conduites à jeun sauf s'il est imposé de les prendre au cours d'un repas dans le résumé des caractéristiques du produit. En cas d'étude à jeun, un état de jeûne suffisant est requis, généralement supérieur à 8h. L'état de jeûne est considéré comme fournissant les conditions les plus discriminatives. Des recommandations similaires sont présentes dans de nombreux pays. Pour les formes à libération immédiate, il existe des formes tels les microémulsions et les dispersions solides pour lesquelles des études dans les deux conditions à jeun ou au milieu ou après un repas sont nécessaires (FDA, EMA et GCC) [40, 58, 71]. Dans ce cas, il est acceptable d'effectuer deux études croisées de deux périodes distinctes ou une étude croisée de quatre périodes. Les études avec prise alimentaire concomitante étant nécessaires pour les médicaments à libération modifiée (retardée ou prolongée) en plus d'une étude à jeun.

En cas d'étude après la prise d'un repas, un régime hyperlipidique et hypercalorique est recommandé (800 à 1000 Kcal dont 50% provenant de matière grasse).

Concernant la prise concomitante d'autres médicaments, seuls les contraceptifs sont autorisés par l'EMA et le GCC contrairement à la CDSCO qui exclut la prise des contraceptifs. La plupart des réglementations ne se prononcent pas sur le sujet (contraception). La réglementation marocaine prévoit des possibilités d'administration concomitante de médicament à un sujet lorsque cela est inévitable comme pendant la survenue d'évènements indésirables ou à tous les sujets pour des raisons de sécurité à condition que les effets possibles sur les résultats de l'étude soient analysés (exemple naloxone en cas d'étude sur les dérivés opiacés).

Tableau V : Administration du produit, l'apport hydrique et le régime alimentaire

Pays/ Organisations	L'administration du produit et l'apport hydrique	Régime alimentaire		
		Étude à jeun		Étude après repas
		Avant dose	Après dose	
Maroc	Les médicaments (référence et générique) doivent être administrés avec un volume normalisé d'eau (150 ml à 250 ml)	au moins 8 heures de jeune	aucune nourriture n'est permise dans un délai minimal calculé en fonction des paramètres pharmacocinétiques du médicament	selon les recommandations figurant dans le RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.
Europe, Canada [40, 55]	- au moins 150 ml d'eau - le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	au moins 8 heures de jeune	aucune nourriture pendant au moins 4 heures.	Selon le RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP-de l'auteur, il est recommandé que les sujets commencent le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et mangent ce même repas dans les 30 minutes.
USA [58]	- 240 ml d'eau. - le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	état de jeune d'au moins 10 heures	aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Les sujets doivent commencer le repas recommandé 30 minutes avant l'administration du médicament. Les sujets de l'étude devraient manger ce repas en 30 minutes ou moins ; Cependant, le produit médicamenteux doit être administré 30 minutes après le début du repas.

Japon [73]	Normalement 150ml (100 -200 ml)	état de jeune d'au moins 10 heures	de aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Pour une dose postprandiale, le repas doit être consommé en l'espace de 20 minutes et le médicament administré selon le schéma posologique ou 30 minutes après le repas.
ASEAN [66]	- au moins 150 ml - la boisson chaude ou le jus peut être fourni 3 heures après l'administration du médicament	état de jeune au moins pendant la durée d'une nuit	de aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	selon le RCP du produit de référence
Arabie saoudite /GCC [71]	- au moins 150 ml d'eau - le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	Au moins 8 heures de jeune sauf pour raisons justifiées	de aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	selon les recommandations du RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP d'origine, il est recommandé aux sujets de commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et de manger ce repas dans les 30 minutes.
CDSCO [49]	Le médicament doit être administré avec une quantité de fluide standard	jeune d'au moins 10 heures	Aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	consommation d'un petit-déjeuner à forte teneur en matières grasses 15 min Avant l'administration composition : 950-1000 Kcal. Au moins 50% de ces calories doivent provenir de la graisse, 15 à 20% des protéines et le reste des glucides
SADC [67]	volume de fluide constant (200 ml par exemple)	Non spécifié	Non spécifié	selon le RCP du produit de référence

3.1.4.2. Posture et activité physique

A l'instar de l'EMA et la FDA, le Maroc ne fournit pas d'indications précises sur la posture ou l'activité physique. Selon Santé Canada, les sujets ne devraient pas pouvoir s'allonger pendant au moins deux heures après l'administration du médicament. L'activité physique et la posture devraient être normalisées le plus possible afin d'en limiter les effets sur le débit sanguin et la motilité gastro-intestinaux, et le même modèle devrait être appliqué à chaque période d'étude [55]. Pour la CDSCO, il est important de standardiser l'environnement de l'étude, les postures après administration de la dose ainsi que les exercices physiques [49]. Selon l'ASEAN, le GCC et la SADC, la posture et l'activité physique devraient d'être normalisées car la biodisponibilité d'une fraction active d'une forme posologique pourrait dépendre des temps de transit gastro-intestinal et des flux sanguins régionaux [66, 67, 71]. Cependant, ces derniers ne spécifient pas quelle posture ou activité physique, il faudrait adopter.

3.1.4.3. L'échantillonnage

En général, la surface sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps t [SSC (0-t)] devrait couvrir au moins 80% de la surface sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [SSC (0- ∞)]. En cas de forme à libération immédiate, l'EMA précise que la SSC peut être tronquée à 72h. La demi-vie terminale doit être calculée avec un nombre de points supérieur ou égal à 3, ou 4 selon les directives [40]. La FDA et la chine précisent qu'il faudrait collecter 12 à 18 échantillons chez les sujets [58, 74].

La durée d'épuration ou de sevrage entre les deux périodes doit être suffisante pour s'assurer que les concentrations du médicament sont inférieures à la limite inférieure de la quantification bioanalytique ou 5% de la C_{max} chez tous les sujets au début de la deuxième période. Ceci pour permettre à l'organisme d'éliminer pratiquement toute la dose administrée antérieurement et d'éviter d'avoir un chevauchement des concentrations plasmatiques du principe actif dans les deux périodes.

Tableau VI : Programme d'échantillonnage et période d'épuration

Pays/ Organisations	programme d'échantillonnage		Période d'épuration
	Estimation	Nombre d'échantillons par sujet	
Maroc, Europe [40, 75]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)] [AUC _(0-72h)] comme alternative à [AUC _(0-t)] pendant la phase d'absorption	≥4 pendant la phase log- linéaire terminale	≥5 x T _{1/2}
FDA [58]	au moins trois demi-vies terminales ou plus du médicament	12 à 18 ou plus	≥5 x T _{1/2}
Canada [55]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)] ; (correspondant à au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament)	12	≥10 x T _{1/2}
CDSCO [49]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)]	≥3 pendant la phase d'absorption, 3 à 4 au T _{max} projeté et 4 pendant la phase d'élimination	≥5 x T _{1/2}
ASEAN [66]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)]	≥4 pendant la phase log- linéaire terminale	≥5 x T _{1/2}
Arabie saoudite / GCC [71]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)] ; correspondant à au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament [AUC _(0-72h)] comme alternative à [AUC _(0-t)] pendant la phase d'absorption	≥3 pendant la phase log- linéaire terminale	≥5 x T _{1/2}
SADC [67]	[AUC _(0-t)] ≥ 80% [AUC _(0-∞)]	≥4 pendant la phase log- linéaire terminale	Période adéquate

3.1.5. Méthodes bioanalytiques

La bioanalyse devrait être exécutée avec un strict respect des bonnes pratiques de laboratoire, des procédures d'exploitation standard et des exigences réglementaires spécifiques.

3.1.5.1. La validation de la méthode

Le bioanalyste a le libre choix entre les différentes méthodes applicables pourvu qu'elles soient validées et est une limite de quantification compatible avec les études. Cependant, les principes et procédures de validation à suivre sont énumérés mais non détaillés ni référencés dans la réglementation marocaine contrairement à d'autres pays comme l'Europe, les USA ou Canada [10]. Par contre, la réglementation marocaine renvoie vers la directive de L'EMA [16]. La validation de la méthode analytique devra donc recourir aux recommandations de L'EMA [16], de la FDA [17] et de la conférence internationale d'harmonisation (ICH(Q2)).

3.1.5.2. Enantiomère et isomères

La mesure du ou des isomères avec des méthodes enantio-sélectives est recommandée si le comportement pharmacocinétique de ceux-ci sont différents ou en cas de toxicité particulière de l'un des deux.

3.1.5.3. Composé d'origine ou ses métabolites

L'évaluation de la bioéquivalence devrait être basée sur la concentration du composé parent du ou des métabolites. Pour les Pro-drogues inactives, la démonstration de la bioéquivalence pour le parent (principe actif) est recommandée. Le métabolite actif n'a donc pas besoin d'être mesuré. Pour certaines Pro-drogues ayant de faibles concentrations plasmatiques et rapidement métabolisés, l'étude de bioéquivalence avec le composé parent est difficile à démontrer. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence avec le principal métabolite actif sans mesure de la molécule mère, sous réserve de présenter toutes les données disponibles justifiant que l'exposition au métabolite reflètera celle du principe actif et que la formation de ce métabolite n'est pas saturée aux doses thérapeutiques.

L'EMA recommande la mesure du composé d'origine pour l'évaluation de la bioéquivalence car la C_{\max} d'un composé parent est généralement plus sensible aux différences entre les formulations en ce qui concerne la vitesse d'absorption que la C_{\max} d'un métabolite. En outre,

pour les pro-drogues inactives, la démonstration de bioéquivalence pour le composé parent est recommandée au lieu du métabolite. Cependant, certains pro-drogues peuvent avoir de faibles concentrations plasmatiques et être rapidement éliminées, ce qui entraîne des difficultés pour la démonstration de bioéquivalence du composé parent, donc, dans ce cas, la mesure du principal métabolite actif est recommandée sans la mesure du composé d'origine[40].

La FDA recommande la mesure du médicament d'origine libéré de la forme posologique, plutôt que le métabolite, car le profil de temps de concentration du médicament d'origine est plus sensible aux changements dans la performance de la formulation que le métabolite, ce qui reflète davantage la formation, la distribution et l'élimination. Cependant, il y a peu d'exceptions où la mesure du métabolite devient importante, par exemple, la mesure d'un métabolite peut être préférée lorsque les niveaux de médicaments d'origine sont trop bas pour permettre une mesure analytique fiable dans le sang, le plasma ou le sérum pendant une durée suffisante. La mesure d'un métabolite actif est aussi préférable si celui-ci est formé à la suite du métabolisme de la paroi intestinale d'un autre métabolisme pré-systémique. Aussi, si le métabolite contribue de manière significative à la sécurité et / ou à l'efficacité, la mesure du métabolite et du médicament d'origine est recommandée[58].

Selon Santé Canada, la détermination de la bioéquivalence devrait être basée sur les données du médicament d'origine. Le métabolite ne doit être pris en considération que si le médicament d'origine n'est pas détectable en raison de la biotransformation rapide. Cependant, l'étude devrait être conçue pour les métabolites primaires et majeurs et une justification scientifique appropriée pour la renonciation à la mesure du médicament parent ainsi que l'utilisation de données sur les métabolites devraient être fournies [55].

La CDSCO, l'ASEAN et la SADC recommandent de mesurer la substance active comme principal critère d'évaluation de la bioéquivalence, dans certains cas où les concentrations du (des) médicament (s) peuvent être trop faibles pour être mesurées avec précision dans la matrice biologique ou dans le cas des médicaments instables ou des médicaments avec les demi-vies courtes ou les pro-drogues, la mesure du métabolite principal actif est considérée à des fins d'évaluation [49, 66, 67].

3.1.5.4. Utilisation des données urinaires

Elle est acceptable pour déterminer le degré d'exposition dans le cas où il est impossible de mesurer de manière fiable le profil plasmatique de la $C=f(t)$ du principe actif. L'EMA, la FDA, Santé Canada et le GCC autorisent aussi l'utilisation des données urinaires dans l'établissement de la bioéquivalence [40, 55, 58, 71].

3.1.5.5. Substances endogènes

Selon la réglementation marocaine, on devrait procéder soit à la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou à la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène, de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent uniquement aux concentrations supplémentaires fournies par le médicament administré. De même, selon l'EMA, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de la ligne de base [40]. Les recommandations du GCC sont identiques à celles de l'EMA [71]. Dans de rares cas où des augmentations substantielles par rapport aux niveaux endogènes de référence sont observées, une correction de base peut ne pas être nécessaire [40, 76]. La CDSCO exige lors de la validation de la méthode bioanalytique, que des données sur la spécificité et la sélectivité soient générées pour démontrer que le dosage ne subit pas d'interférences avec des composés endogènes[49].

3.1.6. Paramètres pharmacocinétiques d'investigation :

La limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales. Ces critères d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques présentés dans le tableau VII, font globalement l'unanimité des organismes de réglementation (80,00 -125,00 %) à l'exception de la SADC qui opte pour un intervalle plus élargi (75,00 -133,00 %) [67].

Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques

Pays/ Organisations	Paramètres pharmacocinétiques		
	dose unique	doses multiples	données urinaires
Maroc [75]	AUC _(0-t) , AUC _(0-∞) , Aire résiduelle, C _{max} , Tmax et t _{1/2}	AUC _(0-t) , C _{max, ss} , T _{max, ss}	Ae ou R _{max}
EMA [40]	AUC _(0-t) , AUC _(0-∞) , Aire résiduelle, C _{max} , Tmax, λ _z et t _{1/2}	AUC _(0-τ) , C _{max, ss} et T _{max, ss}	Ae ou R _{max}
FDA [58]	AUC _(0-t) , AUC _(0-∞) , C _{max} , Tmax, λ _z et t _{1/2}	C _{min} , Cav, AUC _{tau} , degré de fluctuation [(C _{max} -C _{min})/Cav], variation [(C _{max} -C _{min})/C _{min}]	
Canada [55]	AUC _T , AUC _(0-∞) , AUC _T / AUC _(0-∞) , C _{max} , Tmax, λ et t _{1/2}	C _{min} , C _{pd} , AUC _{tau}	Ae _t , R _{max}
CDSCO [49]	AUC _{0-τ} , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max}	AUC _{0-τ (ss)} , C _{max} , C _{min} et le degré de fluctuation	Non spécifié
ASEAN [66]	AUC _t , AUC _∞ , C _{max} , t _{max} toute autre caractéristique justifiable	AUC _t , C _{max} , C _{min} et le degré de fluctuation	Ae _t , Ae _∞ ,
Arabie saoudite / GCC [71]	AUC _(0-t) et C _{max}	AUC _(0-τ) et C _{max, ss}	Ae _t , R _{max}
SADC [67]	AUC _t , AUC _∞ , C _{max} et Tmax	AUC _τ , C _{max} , C _{min} , la fluctuation et la variation	Ae _t , Ae _∞ ,

3.1.7. Analyse statistique : critères et limite d'acceptation

L'évaluation de la bioéquivalence est faite à un intervalle de confiance IC de 90% pour le rapport des moyennes géométriques (générique/référence) des paramètres considérés, avec l'hypothèse nulle de bio-inéquivalente à un niveau significatif de 5%. L'analyse statistique devrait se faire sur des données ayant subi une transformation logarithmique. Le protocole devrait contenir le modèle statistique utilisé. C'est ainsi que les termes conseillés pour le modèle ANOVA sont la séquence, les sujets associés aux séquences, la période et la formulation [75]. Ces recommandations sont identiques à celles de L'EMA[40].

La limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales. Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas particuliers suivants :

-médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré : 90,00 % à 111,11%. Si la C_{max} est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90 à 111,11%.

-Médicaments très variables : la variabilité biologique intra-sujet complique l'évaluation de la bioéquivalence et peut conduire à une hypothèse erronée de bio-inéquivalence [61, 77-79].

L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée. Pour cela l'étude de bioéquivalence doit être menée en design répété, avec démonstration que la variabilité intra-individuelle de C_{max} du princeps dans l'étude est supérieure à 30%. Dans ce cas, l'intervalle d'acceptation de C_{max} peut être élargi à un maximum de 69,84 à 143,19%. La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00% indépendamment de la variabilité [75].

Les critères d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques font globalement l'unanimité des organismes de réglementation (80-125 %) à l'exception de la SADC qui opte un intervalle plus élargi (75-133 %) [67].

Tableau VIII : Critères d'acceptation (cas particuliers de médicaments)

Pays	Médicaments à marge thérapeutique étroite		Médicaments très variables	
	C _{max} %	AUC _(0-t) %	C _{max} %	AUC _(0-t) %
Maroc [75]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00-125.00% avec possibilité d'élargir cet intervalle à 69,84 - 143,19%	80.00-125.00%
EMA [40]	90.00-111.11	90.00-111.11	GMR : 80.00-125.00% avec possibilité d'élargir cet intervalle à 69,84 - 143,19% pour la conception répliquée et une variabilité intra-sujet > 30% prouvée	GMR : 80.00-125.00%
Etats Unis [58, 78, 80-82]	80-125	80-125	GMR (80 -125) Utilisation de l'approche RSABE (Reference-scaled average bioéquivalence)	GMR (80 -125)
Canada [43]			80 - 125	80 - 125
Japon [73]	90.00-111.11	90.00-111.11	80 - 125	80 - 125
ASEAN [66]	L'intervalle d'acceptation devra peut-être être resserré	L'intervalle d'acceptation devra peut-être être resserré	L'intervalle doit être défini de manière prospective, par ex. 0,75-1,33 et l'adressage justifié en particulier toutes préoccupations de sécurité ou d'efficacité pour les patients commutés entre la formulation	Dans de rares cas, une gamme d'acceptation plus large est valable si elle est basée sur des preuves cliniques solides.
Arabie saoudite / GCC [71]	90.00-111.11	90.00-111.11	80- 125 avec possibilité d'élargir cet intervalle à 75.00-133.00 pour la conception répliquée et une variabilité intra-sujet > 30% prouvée	Non spécifié
CDSCO	Pas de spécification		Pas de spécifications	
SADC [67]	80-125	80-125	80-125 Méthode alternative acceptable si justifiée (ex : SABA : scaled average bioéquivalence)	80-125

3.1.8. Données in vitro complémentaires à fournir

Les données de dissolution et de teneur doivent être fournies pour les lots testés in vivo, dans le milieu de contrôle qualité et dans les 3 pH : 1.2, 4.5 et 6.8. Au moins deux lots de produit de référence doivent être testés. Si la teneur diffère de plus de 5% entre le médicament test et celui de référence une explication doit être donnée et les paramètres SSC et Cmax doivent être corrigés par les teneurs avant toute analyse statistique.

3.2. Dispenses des études de bioéquivalence in vivo

Selon le pays, les réglementations sur la réalisation des études de bioéquivalence prévoient des situations dans lesquelles les études de biodisponibilité sont indispensables ou exonérées. Ces exonérations sont basées sur des critères de considérations variables comme la forme pharmaceutique, les différents dosages d'une même formulation ou des critères propres au principe actif ou encore la corrélation in vitro/in vivo.

3.2.1. Selon les formes pharmaceutiques

Le tableau ci-dessous donne une vue générale de ces critères de dispenses en Europe, aux Etats Unis, au Canada et selon L'OMS. Les réglementations internationales sont unanimes en ce qui concerne la dispensation des études de bioéquivalence aux solutions destinées à une utilisation parentérale, ou locale et sur la nécessité que ces médicaments devraient contenir des principes actifs aux mêmes concentrations molaires et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables.

Tableau IX : dispenses Selon les formes pharmaceutiques

Pays/ Organisations	Critères
Maroc	<ul style="list-style-type: none"> - Les solutions aqueuses ou poudre et comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse, destinées à l'administration par voie parentérale, orale, auriculaire, rectale, vaginale . - Les solutions aqueuses et les formes semi-solides destinées à l'administration par la voie topique sans action systémique. - Les solutions aqueuses sous formes de nébulisât ou spray nasal - Les gaz médicaux - Les formes pharmaceutiques à usage local.
Europe Canada (similaire à Europe)	<ul style="list-style-type: none"> - les produits destinés à être administrés par la voie parentérale et contenant le même principe actif et les mêmes excipients ; - les solutions orales contenant le même principe actif et les mêmes excipients, sans risque de modification du passage gastrique ou de l'absorption ; - les solutions simples à usage IV et les produits à action locale sans action systémique.
Etats Unis	<ul style="list-style-type: none"> - les solutions parentérales pour administration IV, uniquement dans le cas où elles contiennent les mêmes substances actives ou inactives, à la même concentration, - les préparations à usage topique sans effet systémique, - les préparations pour administration orale non absorbées, - les produits pour inhalation, - les produits sous forme de solution au moment de l'administration orale.
OMS	<ul style="list-style-type: none"> - médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (IV, IM, SC, etc.) en solution aqueuse, huileuse avec le même véhicule huileux et micellaire. - les médicaments en solution pour administration par voie orale, - les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution, - les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique, et les produits pour inhalation et pulvérisation.

3.2.2. Selon les différents dosages d'un médicament d'une même formulation

Au Maroc, les différents dosages d'un médicament d'une même formulation dont la pharmacocinétique est linéaire dans la zone thérapeutique, la composition qualitative est la même, le ratio principe actif/excipient est similaire, fabriqués par le même producteur sur le même site et dont au moins le dosage le plus élevé a subi une étude de bioéquivalence sont dispensés des études de bioéquivalence. L'étude de bioéquivalence devrait être réalisée sur le plus fort dosage pour les principes actifs à pharmacocinétique linéaire ou sur un dosage plus faible pour des raisons de sécurité ou encore sur le plus fort et plus faible dosage pour les

principes actifs à pharmacocinétique non linéaire. Aussi, une étude de dissolution comparative in vitro devrait être effectuée entre les dosages inclus dans l'étude in vivo et les autres dosages exonérés [75]. Selon l'EMA, pour plusieurs dosages d'un produit d'essai, il suffira d'établir la bioéquivalence à seulement une ou deux dosages, en fonction de la proportionnalité de la composition entre les différents dosages et d'autres paramètres liés au produit. Cependant, le dosage à évaluer dépend de la linéarité de la pharmacocinétique des substances actives. Pour les principes actifs à cinétique linéaire, il suffit d'établir la bioéquivalence avec le plus fort dosage. Dans le cas contraire, la bioéquivalence devrait dans la plupart des cas être établie à la fois pour le plus fort dosage et le plus faible (ou le dosage dans la portion linéaire), C'est-à-dire dans cette situation, deux études de bioéquivalence sont nécessaires[40, 75].

Selon la FDA, pour le médicament à libération immédiate présentant différents dosages, une démonstration de la bioéquivalence in vivo d'une ou plusieurs dosages plus faibles peut être délaissée sur la base de l'étude in vivo sur le fort dosage associée à des tests de dissolution comparative. Ces tests de dissolution devant aboutir à un profil de dissolution semblable pour tous les dosages. Cependant, dans quelques cas, la réalisation de l'étude sur un dosage qui n'est pas le plus fort dosage, peut être appropriée pour des raisons de sécurité, à condition que les conditions suivantes soient remplies :

- (a) La cinétique d'élimination linéaire a été montrée sur la gamme de doses thérapeutiques.
- (b) Les dosages les plus forts des produits d'essai et de référence sont proportionnellement similaires à leurs faibles dosages correspondants.
- (c) Des essais comparatifs de dissolution sur le plus fort dosage du produit test et du produit de référence sont présentés et jugés appropriés[58].

Selon Santé Canada, les études de biodisponibilité comparative pour tous les dosages peuvent ne pas être nécessaires pour les produits dans lesquels les proportions d'excipients et les caractéristiques de dissolution sont similaires [55]. La CDSCO recommande de réaliser les études de bioéquivalence sur le plus fort dosage sauf pour des raisons de sécurité [49]. Selon l'ASEAN, une unité du plus fort dosage commercialisé ou une dose clinique habituelle devrait généralement être administrée. Un dosage plus élevé qui ne dépasse pas la dose maximale du

régime posologique ou de la plage de dose marquée peut être utilisée s'il existe des difficultés analytiques [66]. Pour le GCC, l'étude de bioéquivalence devrait être menée sur le plus fort dosage. La sélection d'un dosage plus faible peut également être justifiée si le plus fort dosage ne peut pas être administré à des volontaires sains pour des raisons de sécurité / tolérabilité [71]. La SADC fournit des recommandations bien détaillées selon lesquelles une démonstration de la bioéquivalence in vivo devrait se faire sur le plus fort dosage associée à des tests de dissolution pour tous les dosages ou sur un dosage plus faible pour des raisons de sécurité [67].

3.2.3. Selon le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs

Ces dispenses sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux principes actifs ou plus appartenant aux classes I ou III. Elles ne sont pas applicables en cas de formulations sublinguales, buccales, orodispersibles. Cette classification est basée sur la solubilité aqueuse et la perméabilité intestinale du principe actif. Ici l'équivalence entre le médicament générique et la spécialité de référence fait appel à des études de dissolution in vitro. Les recommandations de la FDA, l'EMA et l'OMS sont les plus harmonisées parlant du SCB et de l'établissement de la solubilité et la perméabilité. Le Maroc et Santé Canada octroient les dispenses pour les médicaments de classe I et III du système SCB pendant que la chine, l'ASEAN et l'Arabie Saoudite les octroient juste pour la classe I [52, 53, 55, 66, 75]. Le Japon ne prévoit pas encore de dispenses basées sur le SCB.

En général, la solubilité devrait être mesurée sur le dosage unique maximale du principe actif, dans un volume inférieur ou égal à 250 ml à la température de 37± 1°C et par une méthode par agitation ou méthode similaire avec justification. Pour l'étude de la perméabilité, l'étude de l'absorption in vivo chez l'être humain se faisant par l'étude du bilan de masse ou de la biodisponibilité absolue est souhaitée. D'autres méthodes sont acceptables, la perfusion intestinale in vitro sur des lignées cellulaires est valide pour des principes actifs passivement transportés [51, 75] ou seulement reconnue comme support [40, 69]. Concernant la dissolution comparative, elle devrait se faire sur une unité de concentration(dosage) pour

laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée, par une méthode employant soit l'appareil à palette ou l'appareil à panier à 3 pH différents (1,2- 4,5 et 6,8) et dans un volume 900ml en général et en particulier 500 ml préféré aux Etats Unis [83]; l'échantillonnage devrait se faire en cinq temps (10, 15, 20 30 , et 45 min) avec au moins 12 unités par dosage et par p^H .

4. DISCUSSION

D'après les résultats de notre étude comparative, il existe une certaine harmonie dans les principes évoqués par chaque organisme de réglementation. Néanmoins, il existe quelques différences dont le bien-fondé est à investiguer.

Les principes généraux selon lesquels, une étude randomisée croisée à dose unique devrait être réalisée sur un nombre approprié de volontaires adultes et sains et dans des conditions normalisées, sont rappelés dans les lignes directrices. Les études à dose unique sont préférables [84]. Cependant la conception répliquée destinée aux médicaments à caractéristiques pharmacocinétiques très variables est scientifiquement prouvée [42, 78, 85] même si l'étude à doses multiples reste moins sensible pour détecter les différences dans la C_{max} [84, 86].

Le choix des sujets

Les résultats de bioéquivalence obtenus avec un seul sexe ne peuvent pas être transposés à l'autre sexe. Il est donc nécessaire que les études bioéquivalence comprennent des proportions similaires d'hommes et de femmes sauf si le produit est destiné à un seul sexe ou si l'étude comporte des risques spécifiques pour les femmes. La considération des sexes dans les études de bioéquivalence améliore la conception de l'étude, la représentativité des conclusions, ainsi que l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques [87]. En plus, Chaque ligne directrice spécifie l'admission de l'un ou l'autre sexe dans l'étude de bioéquivalence, mais le rapport des hommes et des femmes à recruter dans l'étude n'est pas précisé tout comme la posologie qui reste la même pour les deux sexes. Pourtant, les différences liées au sexe peuvent se révéler dans la pharmacocinétique des médicaments étudiés [88]. Il a été constaté que la différence dans le genre entraîne une différence dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament [89]. C'est ainsi que plusieurs études ont montré

une différence aussi bien dans les temps moyens de résidence gastrique et intestinale pour les solides ingérés oralement [90-92], que dans le pH gastrique [93] chez les deux sexes.

La conduite de l'étude

La différence dans le volume de liquide administré avec le médicament peut se refléter dans la biodisponibilité [94]. L'administration d'un volume normalisé d'eau permet de résoudre cette question.

Méthodes bioanalytiques et statistiques

Les spécifications trouvent leurs fondements dans les preuves scientifiques. Pour des médicaments de pharmacocinétique linéaire ou non linéaire, Le médicament parent est habituellement l'analyte le plus sensible [86, 95, 96]. Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base soustractive standard [97]. Relatif aux Médicaments très variables, la variabilité biologique intra-sujet complique l'évaluation de la bioéquivalence et peut conduire à une hypothèse erronée de bio-inéquivalente [61, 77-79]. L'élargissement de l'intervalle d'acceptation devrait être défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée avec donc une étude menée en design répété.

Autres éléments de discussion

La législation marocaine sur les études de bioéquivalence comparée à d'autres, est toujours susceptible d'être améliorée et en y figurant quelques éléments.

En premier, le choix du produit de référence par rapport auquel est testé le médicament générique devrait faire l'objet davantage de précision. Le produit de référence est celui dont le dossier d'AMM est complet. Aux USA une liste de produit de référence est publiée (RLD). Selon Santé Canada, le produit de référence est :

- a) un médicament à l'égard duquel un avis de conformité est émis et qui est commercialisée au Canada par l'innovateur du médicament,
- b) médicament, jugé acceptable par le ministre, pouvant être utilisée pour démontrer la bioéquivalence sur la base de caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, de

biodisponibilité, lorsqu'un médicament à l'égard duquel un avis de conformité a été émis ne et pouvant plus être utilisé à cette fin parce qu'il n'est plus commercialisé au Canada, ou

c) un médicament jugé acceptable par le ministre, pouvant être utilisé pour démontrer la bioéquivalence en fonction des caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, de la biodisponibilité.

Bien que la réglementation marocaine traite de la majorité des formes pharmaceutiques, les recommandations spécifiques sur la réalisation des études de bioéquivalence se limitent aux formes posologiques à libération immédiate. Il serait donc préférable de faire aussi mention des formes posologiques à libération modifiée ou de fournir des exigences dans un document séparé.

Ensuite, la réglementation marocaine ne fournit pas de recommandations précises sur les variables à prendre en compte dans le calcul de la taille de l'échantillon. Ce calcul devrait être obtenu en utilisant des formules de modèles statistiques publiées. La méthode utilisée devrait considérer la conception de l'étude et la variance intra-sujet prévue de la caractéristique primaire à étudier [49], notamment la C_{max} ou $Ae_{(0-t)}$ ou de tous les paramètres pharmacocinétiques exigés [55]. Cette variance est estimée à partir d'une étude pilote ou de données issues de la littérature. Les autres variables considérées sont le niveau significatif souhaité généralement de 5 %, l'écart attendu par rapport au produit de référence et la puissance requise (80 – 90%) [80, 98, 99]. Ainsi le nombre de sujets ne peut pas être fixé avant tout calcul statistique. Néanmoins pour une puissance optimale, un nombre minimum de volontaires est requis.

En outre, la réglementation marocaine ne se prononce pas sur la faisabilité des remplacements de sujets après exclusion ou abandon, la prise en compte des valeurs aberrantes ainsi que sur la conduite à tenir en cas de vomissement du médicament de l'étude. Sur la question, les avis sont partagés : contrairement à Santé Canada [55] qui recommande un nombre fixe de remplaçant avant le début de l'étude et à la CDSCO [49] qui autorise le remplacement au cours de l'étude, l'EMA [40] ne le permet pas. Concernant le vomissement, il est considéré par l'EMA comme une raison d'exclusion des résultats issus d'un sujet, et aussi par la FDA [58] si seulement le vomissement survient au moins deux fois avant le T_{max} médian ; tandis

que pour Santé Canada il faudrait d'abord procéder à une évaluation visant à déterminer l'impact possible des vomissements sur l'intégrité des résultats de l'étude.

Tous ces points ci-dessus mentionnés, révèlent que les recommandations du projet d'arrêté sont moins strictes et laisse ainsi une marge de liberté à l'investigateur. Ceci pourrait être bénéfique en facilitant les obtentions d'AMM et en renforçant la récente politique marocaine visant à promouvoir l'accès au marché des médicaments génériques.

5. CONCLUSION

Devant la très forte demande que connaissent les médicaments génériques dans le monde, le domaine de la bioéquivalence reste un domaine standardisé au niveau international. La plupart des pays appliquent les guidelines de référence (EMA, FDA et OMS) ; cependant quelques différences et spécificités peuvent être décelées d'un pays à l'autre. Quoiqu'incomplet, la directive marocaine constitue un document contemporain en traitant de l'essentiel des exigences pour la réalisation des études de bioéquivalence. Ainsi en attendant de nouvelles décisions sur la question, lors de l'utilisation cette ligne directrice, les investigateurs qui souhaiteront rappeler les principes de base du choix du princeps ou des formulations à libération modifiée, seront obligés de citer d'autres lignes directrices émanant de l'EMA, la FDA, l'OMS, ICH.



CHAPITRE III : REVUE SYSTEMATIQUE ET MISE A JOUR SUR LA QUALITE METHODOLOGIQUE DANS LES RAPPORTS DE CONDUITE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

1. INTRODUCTION

L'utilisation des médicaments génériques n'a cessé de croître dans le monde entier sous l'effet de la pression économique exercée pour réduire le budget des dépenses pharmaceutiques [100, 101]. En raison de l'importance des médicaments génériques dans les soins de santé, il est impératif d'évaluer de manière fiable la qualité pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques [18]. Ainsi, pour approuver de nouveaux médicaments génériques, les autorités de réglementation se basent sur les résultats d'essais de bioéquivalence, principalement les paramètres pharmacocinétiques : la concentration plasmatique maximale (C_{max}), l'aire sous la courbe concentration-temps du plasma de l'instant 0 à l'instant t correspondant à la fin de l'étude ($ASC_{(0-t)}$) et à l'infini ($ASC_{(0-\infty)}$). Les exigences pour les intervalles de confiance (IC) à 90% du ratio des médicaments génériques et du princeps sont variables selon les pays et organisations réglementaires. En général cet intervalle de confiance devrait se situer entre 80% et 125% pour la C_{max} et l' $ASC_{(0-t)}$. Au Maroc, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des génériques est octroyée conformément à la législation en vigueur par le Ministère de la Santé à travers la Direction du Médicament et de la Pharmacie. La demande d'AMM devrait fournir une évaluation approfondie des données scientifiques incluant l'étude de bioéquivalence. Il existe néanmoins des études évaluant l'équivalence clinique des médicaments génériques qui sont rassurantes [102, 103], mais les génériques restent sous-utilisés surtout dans les pays en voie de développement où la substitution des médicaments prescrits par des génériques n'est pas encore légalement autorisée.

Les insuffisances dans les rapports des essais de bioéquivalence et des études d'efficacité pourraient générer des perceptions et attitudes à l'encontre des médicaments génériques. Une étude rétrospective de type revue systématique descriptive [104] réalisée sur la période de 2005 à 2008 avait montré que des informations importantes permettant de juger de la validité et de la pertinence des résultats font souvent défaut dans les rapports publiés sur les essais de

bioéquivalence. Depuis cette étude précédente, une décennie s'est écoulée, des textes réglementaires ont été mis à jour et d'autres ont vu le jour dévoilant un suivi rigoureux des études.

Ce chapitre a pour but d'énumérer les modifications majeures apportées aux textes réglementaires et recommandations de référence puis de rechercher l'impact possible de ces modifications sur les pratiques de bioéquivalence. Par conséquent, nous avons examiné systématiquement les études de bioéquivalence publiées sur les trois dernières années (2015, 2016, 2017), en mettant l'accent sur les éléments méthodologiques propres à ces essais.

2. METHODES

2.1.Historique des améliorations apportées aux réglementations de référence

Cette partie du travail a consisté à analyser l'historique texte réglementaire issu de l'organisme de référence à savoir l'EMA, la FDA, Santé Canada et l'OMS. Nous étions à la recherche des modifications et améliorations possibles d'affecter positivement la conduite des essais.

2.2.Stratégie de recherche

Une recherche systématique de type électronique a été effectuée sur la base de données PubMed afin d'identifier tous les articles rapportant des essais de bioéquivalence publié entre le 1er janvier 2015 et le 1 janvier 2018. Pour cela, l'équation de recherche suivante a été utilisée : "bioequivalence" OR "Therapeutic Equivalency"[Mesh] OR "Drugs, Generic"[Mesh] OR "Biological Availability"[Mesh] OR "Intellectual Property"[Mesh] OR non proprietary OR brand name OR innovator AND (Humans [Mesh] AND English [lang] AND ("2015/01/01"[PDat]: "2018/01/01"[PDat])).

2.3.Sélection d'articles pertinents et recueil de données

Nous avons procédé pour chaque article ressorti par l'équation, à la lecture du titre et du résumé et même de certaines parties du texte comme l'objectif et le résultat à la recherche des valeurs de la Cmax et l'ASC afin de décider des articles à sélectionner. En cas d'éligibilité incertaine, sur la base du titre ou du résumé nous procédions à la lecture du texte intégral avant d'inclure ou d'exclure l'article.

Des articles ont été inclus si l'étude concernait la bioéquivalence des médicaments présentés sous forme solide et administré par voie orale. Ainsi, les articles comparant des formes galéniques orales avec des formes parentérales ou des formes parentérales entre elles ont été exclus.

Nous avons exclu les études de cas, les évaluations pharmaco-économiques, les méta-analyses, les commentaires et les études de validation de dosage des médicaments. Les articles dont, seuls les résumés étaient disponibles ont été exclus. Nous avons inclus les articles rapportant des essais sur des combinaisons de médicaments si et seulement si le médicament test est comparé individuellement au princeps en une administration de dose unique et égale. Des études ont été également exclues si elles impliquaient des animaux ou des analyses in vitro. Les études sont sélectionnées si elles présentaient tous les critères précités et seuls les articles présentant les principaux résultats à savoir, les valeurs de la Cmax et l'ASC ont été retenus.

Recueil de données :

Les données suivantes ont été extraites de chaque article après avoir conçu un formulaire standardisé de collecte de données, basé sur les directives de l'EMA et de la FDA, une revue de la littérature, et la grille « traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles » [40, 58, 105].

1. Les caractéristiques générales des articles sélectionnés : Année de publication ainsi que lieu de publication, la catégorie de la revue, les médicaments objet de l'étude, la population (nombre et composition), la conception de l'étude ; si la source de financement a été déclarée et si elle était publique ou privée. Concernant la méthodologie de rédaction des articles (rapports d'études publiés), nous avons noté si les auteurs indiquaient les essais de bioéquivalence comme objectif principale dans l'introduction de l'article et si le résumé est structuré (design, méthodes et résultats) de façon à refléter le contenu de l'article.
2. Les caractéristiques des médicaments objets de l'étude : la classe de médicament selon la classification Anatomical Therapeutic Chemical ; la forme galénique du médicament test

et celle de la référence, la mention du médicament test comme étant un médicament générique ou non, le nom du médicament de référence

3. La conception de l'étude : si le plan de l'étude a été rapporté, le type d'étude (c.-à-d. Randomisé, parallèle ou croisé, à dose simple ou multiple), et la taille de l'échantillon. Nous avons également repéré si l'étude a reçu un avis favorable d'un comité d'éthique ou si un numéro d'enregistrement dans une base de données des essais cliniques a été signalé.
4. la taille de l'échantillon : Nous avons déterminé quels essais ont déclaré le calcul de la taille de l'échantillon. Nous avons également noté si les rapports détaillaient tous les éléments du calcul de la taille de l'échantillon. Nous avons décrit si la taille de l'échantillon avait été diminuée en raison d'abandons prévus.
5. L'administration des médicaments : la dose des médicaments, et la façon dont les médicaments ont été administrés.
6. Les caractéristiques de la population : si l'article a rapporté le pays où l'étude a été réalisée et les principales caractéristiques des participants à l'étude (âge, poids ou indice de masse corporel, sexe, critères d'inclusion et d'exclusion).
7. La conduite de l'étude : Nous avons reporté systématiquement les déclarations d'avis favorables d'un comité d'éthique et les mentions de numéro d'enregistrement sur une base de données (nationales ou non) des essais cliniques. Nous avons aussi recherché les mentions de consentements éclairés et écrits. Nous avons cherché à savoir : si les méthodes utilisées pour générer la séquence de randomisation ont été rapportées et adéquates ; si les participants à l'étude, les fournisseurs de soins et les évaluateurs des résultats ont été signalés comme étant aveugles au groupe de traitement. Le nombre ainsi que la durée d'échantillonnage ont été notés. La prise en charge des échantillons, la validation des méthodes bioanalytiques ainsi que les détails de cette validation ont été recherchés.
8. L'analyse statistique adoptée : le nombre de participants exclus de l'analyse des données et les raisons de l'exclusion ; et l'analyse statistique effectuée ou rapportée avec le type d'analyse (c'est-à-dire ANOVA, test t).

9. Les résultats : Les résultats de l'essai ont été collectés, à savoir IC à 90% de la C_{max}, AUC (0 à t) et AUC (0 à l'infini) des moyennes géométriques et les conclusions (c.-à-d., bioéquivalence, non-bioéquivalence, imprécision)

2.4. Analyse statistique

Les variables qualitatives étaient décrites en nombre et en pourcentage pour, les variables quantitatives en médiane et intervalle interquartile. Les données ont été recueillies sur Excel. L'analyse statistique impliquait l'utilisation du logiciel SPSS V13.

Toutes les étapes de la mise en œuvre de cette revue systématique ont été effectuées par le thésard.

3. RESULTATS

3.1. Historique des améliorations apportées aux réglementations de référence

L'historique des réglementations en vigueur en Europe, aux Etats Unis, au Canada selon l'OMS et la GCC a été examiné et présenté en deux temps à savoir : la période avant et après l'année 2008. Cet historique est brièvement résumé dans le tableau X. Cette séparation est intéressante dans le sens où elle permet de mettre la lumière sur les progrès dans le domaine de la bioéquivalence. Cette classification en deux périodes se limite aux recommandations qui traitent des essais cliniques in vivo (les directives concernant le système de classification biopharmaceutique sont exclues). Il en ressort que des précisions importantes ont vu le jour telles que : le choix des sujet (sexe), la taille de l'échantillon (nombre minimum, calcul statistique), l'analyse statistique, les critères d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques les questions relatives aux médicaments à paramètres pharmacocinétiques très variables et ceux à marge thérapeutique étroite. Ainsi comme modification majeure en Europe, l'EMA exige en plus de la C_{max} et l'ASC_(0-T), l'ASC_(0-infini). Au Canada, une directive mis à niveau, faisant référence à la fois à l'EMA quand elle cite ses principes et procédure de validation des méthodes bioanalytiques et des analyses des échantillons d'études ; à la FDA et l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques. L'état des lieux actuel des exigences réglementaires internationales a été traité dans le chapitre précédent. A priori, on devrait s'attendre à ce que ces améliorations se fassent voir dans les rapports de bioéquivalence.

Tableau X : Historique des Modifications majeures des réglementations susceptible d'affecter la conduite des essais

Pays	Règlementations
EMA [40, 70, 106, 107]	VA • 2001 : Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence • 2006 : Questions and Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline
	MAJ • 2010 : Guideline on the Investigation of Bioequivalence. • 2011 : Guideline on bioanalytical method validation • 2014 : Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms
FDA [58, 78, 80-82]	VA 2003 : Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations.
	MAJ • 2008 : Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products • Product-Specific Guidances for Generic Drug Development.
	Mod Précisions sur la conduite des études de bioéquivalence concernant des médicaments ayant des paramètres pharmacocinétiques très variables et ceux à marge thérapeutique étroite
Santé Canada [43]	VA • 1992 : Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects. • 1992 : Report C (of the Expert Advisory Committee on Bioavailability and Bioequivalence): Report on Bioavailability of Oral Dosage Formulations, Not in Modified Release Form, of Drugs Used for Systemic Effects, Having Complicated or Variable Pharmacokinetics. • 1996 : Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations (1996). • 2003 : Bioequivalence Requirements: Drugs Exhibiting Non-Linear Pharmacokinetics (2003). • 2003 : Notice to industry: Removal of Requirement for 15% Random Replicate Samples. • 2004 : Draft Guidance for Industry: Use of Metabolite Data in Comparative Bioavailability Studies. • 2005 : Bioéquivalence Requirements : Comparative Bioavailability Studies Conducted in the Fed State
	MAJ • 2012 : Guidance document, Conduct and analysis of comparative bioavailability studies • 2016 : Notice : Policy on Bioequivalence Standards for Highly Variable Drug Products

	Mod	<ul style="list-style-type: none"> • Document unifié et similaire aux principes de bioéquivalence de la FDA, l'EMA et l'ICH • complément aux médicaments ayant des paramètres pharmacocinétiques très variables
OMS	VA	2006: guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies.
	MAJ	<ul style="list-style-type: none"> • 2016: Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies • 2017: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability

(VA : Versions Antérieures, période avant 2008 ; MAJ : Mise à Jour ; Mod : Modifications)

3.2. Rapports d'essais Sélectionnés

Les étapes ainsi que les articles qui sont sélectionnés et qui rapportent des essais de bioéquivalence des médicaments présentés sous forme solide et destinés à la voie orale, sont résumés dans l'organigramme mis en avant à la Figure 10. La recherche initiale a donné en premier, 5378 publications. 144 articles ont été sélectionnés sur la base du titre et du résumé pour une évaluation plus approfondie. 37 derniers articles d'essais de bioéquivalence ont été retenus après avoir lu le texte intégral.

Les 37 articles ont été séparés en deux groupes : ceux dont l'étude de bioéquivalence figure dans l'introduction comme objectif primaire, groupe 1 (tableau XI) et ceux dont elle est présentée comme objectif secondaire, groupe 2 (tableau XII).

Nous avons tranché que les résultats issus des recherches sur PubMed étaient suffisants pour réaliser une revue systématique de type descriptive.

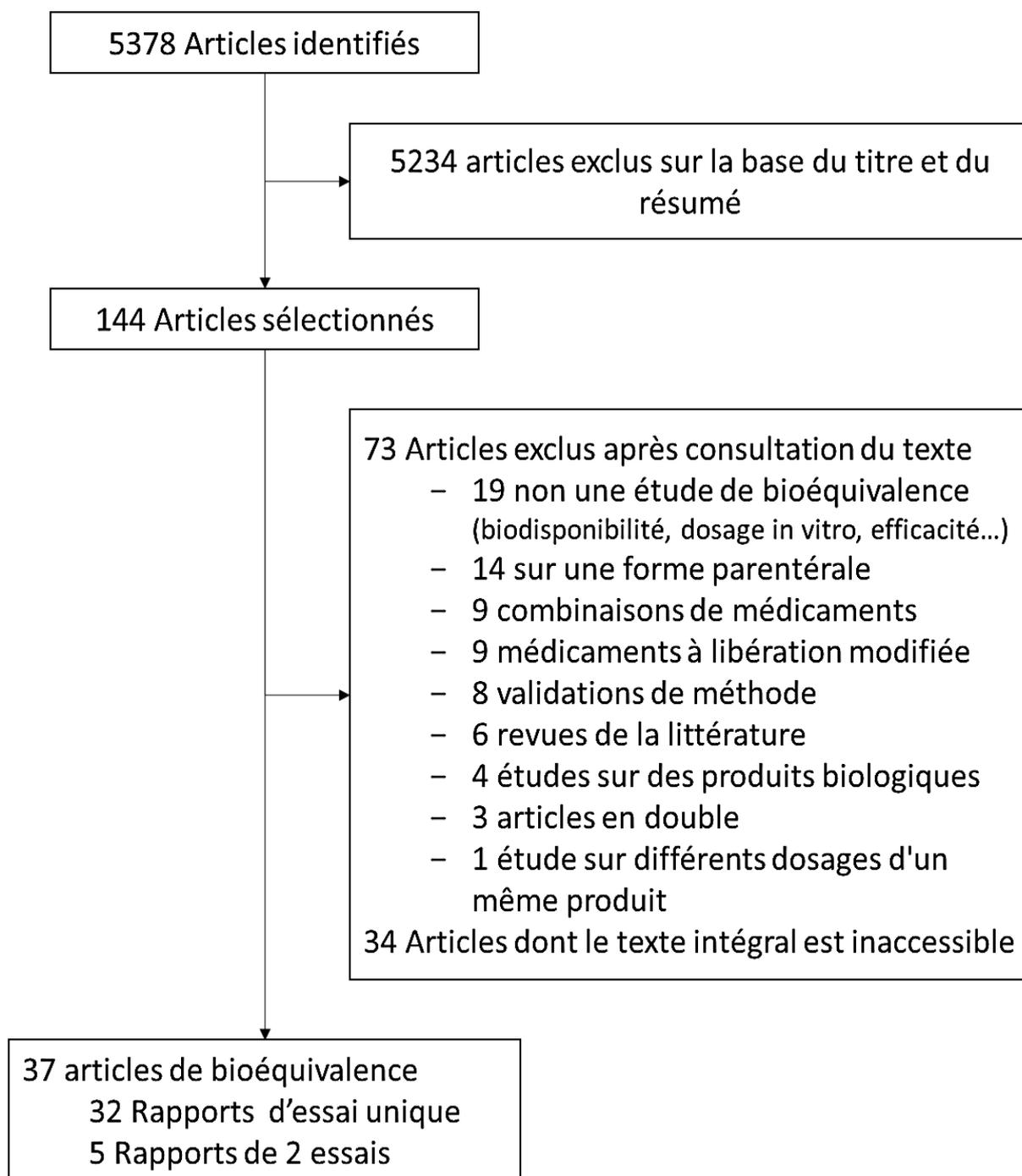


Figure 10 : Diagramme de flux de sélection des articles de bioéquivalence

Tableau XI : Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 1

	Etudes	Journal	Médicament (Principe actif)	Résultats	Population d'étude	Conception de l'étude
1	Abhyankar 2016 [108]	Therapeutic Delivery	cyclizine hydrochloride Cipla Ltd	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf bioéquivalence	32 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
2	Abhyankar 2017 [109]	American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias	Rivastigmine Cipla Ltd	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf bioéquivalence	40 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
3	Abhyankar 2016 [110]	International Journal of STD & AIDS	tenofovir disoproxil fumarate / lamivudine / efavirenz	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf bioéquivalence	45 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
4	Ali 2016 [111]	Pak J Pharm Sci	diclofenac potassium/ Caflam* Novartis	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf bioéquivalence	12 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
5	Alloway 2017 [112]	PLOS Medicine	tacrolimus	Cmax, Cmin, Tmax, et AUC0-t bioéquivalence	35 sujets masculins malades	Randomisée Croisée 6 périodes Dose répétée
6	Arora 2016 [113]	Cancer Res Treat	Imatinib Mesylate	Cmax, Tmax, AUC0-24 Bioéquivalence	42 sujets masculins et féminins malades	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
7	Berg 2017 [114]	JAMA Neurology	Lamotrigine	Cmax, Tmax, AUC0-96 et AUC0-inf bioéquivalence	49 sujets masculins et féminins malades	Randomisée Croisée 6 périodes et Dose répétée
8	Bian 2016 [115]	Artificial Cells, Nanomedicine, et Biotechnology	lansoprazole	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique

Tableau XI (suite): Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 1

	Etudes	Journal	Médicament (Principe actif)	Résultats	Population d'étude	Conception de l'étude
9	Buś-Kwaśnik 2017 [116]	Kardiologia Polska	bisoprolol	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf}	26 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
10	Dadey 2015 [117]	American Journal of Therapeutics	Sildenafil Citrate	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	18 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 3 périodes Dose unique
11	deBruin 2016 [118]	Clinical pharmacology in drug development	Dapagliflozin - Metformin	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} bioéquivalence	120 et 17 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
12	De Gregori 2017 [119]	Therapeutic drug monitoring	Levosulpiride	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	35 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
13	Ghazzi 2015 [120]	La Tunisie medicale	Glibenclamide	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	24 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
14	Guzman 2016 [121]	Drugs in R&D	paracetamol	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	26 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
15	Kurczewski 2017 [122]	Clinical Pharmacology in Drug Development	Dutasteride et Tamsulosin Hydrochloride	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	78 et 79 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
16	LEE 2015 [123]	Drug design, development et therapy	amlodipine orotate/ olmesartan medoxomil et amlodipine besylate / olmesartan medoxomil	C _{max} , T _{max} , AUC _{0-t} et AUC _{0-inf} Bioéquivalence	30 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique

Tableau XI (suite): Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 1

	Etudes	Journal	Médicament (Principe actif)	Résultats	Population d'étude	Conception de l'étude
	LIU 2017 [124]	Drug design, development et therapy	flupirtine maleate PRC katadolon AWD pharma GmbH Co. KG, LTD	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 et 24 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
18	Mohammad 2015 [125]	Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique	Atorvastatin Orvastin*/ Lipitor* comprimé	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
19	Muggeri 2017 [126]	Drugs in R&D	temozolomi de Dralite*/ Temoda*	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	16 sujets masculins et féminins malades	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
20	Pan 2017 [127]	Advances in therapy	pirfenidone	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	44 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 4 périodes Dose unique
21	Radicioni 2017 [128]	Drug Design, Development et Therapy	sildenafil IBSA/ Viagra	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	54 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
22	Shang 2016 [129]	Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems	pitavastatin calcium	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
23	Zhang 2017 [130]	Drug design, development et therapy	alendronate hainan / alendronate fosamax* hangzhou	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	36 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 3 périodes Dose unique
24	Zhou 2015 [131]	Drug design, development et therapy	tramadol CSPC Pharm / tramadol	Cmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	20 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique

Tableau XII: Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 2

	Etudes	Journal	Médicament (Principe actif)	Résultats	Population d'étude	Conception de l'étude
1	Chaudhary 2015 [132]	Biomedical chromatography	alose tron	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf bioéquivalence	28 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
2	HANIF 2017 [133]	Acta poloniae pharmaceutica	Nimesulide	Cmax, Tmax, AUC0-t Bioéquivalence	12 sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
3	Li 2017 [134]	Chemical & pharmaceutical bulletin	Agomelatine 25- mg comprimé (Valdoxan®)	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	60 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 4 périodes Dose répétée
4	Li 2016 [135]	Journal of Pharmaceutical et Biomedical Analysis	lercanidipine hydrochloride comprimé, Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd) et Zanidip®10 mg, Recordati S.P.A	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	59 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
5	LI Q 2017 [136]	European Review for Medical et Pharmacological Sciences	phloroglucinol Wuhan Zhonglian Pharmaceutical, Ltd/ rench Cephalon Pharmaceutical, Co., Ltd.	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
6	Liew 2015 [137]	Biomedical chromatography : BMC	Edyfil® 100 mg Y.S.P. Industry Malaysia / Viagra pfizer Australia	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	32 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique

Tableau XII (suite) : Etudes de bioéquivalence sélectionnées – groupe 2

	Etudes	Journal	Médicament (Principe actif)	Résultats	Population d'étude	Conception de l'étude
7	Luo 2015 [138]	European Journal of Pharmaceutical Sciences	Acamprosate calcium comprimé pelliculé gastroresistant Kelun ltd/ CAMPRAL	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	38 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose et multiple dose unique
8	Miraghaei 2017 [139]	Journal of Chromatography B	sofosbuvir Nontong chanyoo/ Bakhtar Bioshimi pharmaceutical company	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	24 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée Dose unique
9	Partani 2015 [140]	Journal of separation science	mycophenolate mofetil USP et Toronto	Cmax, Tmax, AUC0-t Bioéquivalence	100 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
10	Qiu 2015 [141]	Journal of Chromatographic Science	glipizide Jiangxi Wanji / Hainan Zambon	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	20 sujets masculins sains	Randomisée 2 périodes Dose unique
11	Rezk 2016 sofosbuvir [142]	Biomedical chromatography : BMC	Sofosbuvir Sofovirotal / Sovaldi	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	28 sujets masculins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
12	Rezk 2016 daclastavir [143]	Journal of Pharmaceutical et Biomedical Analysis	Daclatasvir Daclavirocyl / Daklinza	Cmax, Tmax, AUC0-t et AUC0-inf Bioéquivalence	26 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique
13	Suenaga 2016 [144]	Biomedical chromatography : BMC	butylscopolamine	Cmax, AUC0-t bioéquivalence	60 sujets masculins et féminins sains	Randomisée Croisée 2 périodes Dose unique

3.3. Description des articles sélectionnés

Les caractéristiques générales des articles de bioéquivalence sélectionnés sont présentées au tableau XIII. Lors de la sélection des articles, il manquait les valeurs des paramètres pharmacocinétiques dans un nombre important d'entre eux même si le titre suggérait la détermination de la bioéquivalence. Les trois années de l'étude sont bien représentées. La plupart des études ont été publiées dans des revues de pharmacologie (81%). La plupart des études rapportées ont été réalisées en Asie (60%). Les études ont concernées des classes pharmacologiques variées de médicaments, dont les classes les plus retrouvées étaient celles des médicaments agissant sur le système nerveux (22%) et sur le tractus alimentaire et métabolisme (19%). Le principe actif le plus représenté dans les études était le Sildénafil (8%). Les formes pharmaceutiques administrée par voie orale et qui sont objets des études étaient surtout des comprimés 29 (78%). Dans 21 (57%) des rapports, l'essai de bioéquivalence a concerné un médicament générique avec son princeps.

Tableau XIII : Caractéristiques générales des articles sélectionnés

Caractéristiques	Total (N=37) n (%)	Groupe (N=24) n (%)	1 (N=13) n (%)	2
Temps (Année de l'étude)				
2015	10 (27)	5 (21)	5 (38)	
2016	12 (32)	8 (33)	4 (31)	
2017	15 (41)	11 (46)	4 (31)	
Catégorie de journal de publication				
Pharmacologie, toxicologie, sciences pharmaceutiques	30 (81)	17 (71)	13 (100)	
Spécialités médicales	6 (16)	6 (25)	0	
Médecine générale	1 (3)	1 (4)	0	
Lieu de l'étude				
Asie	22 (60)	12 (50)	10 (77)	
Amérique du nord	7 (19)	7 (29)	0	
Afrique	3 (8)	1 (4)	2 (15)	
Europe	3 (8)	3 (13)	0	
Amérique du sud	2 (5)	1 (4)	1 (8)	
Moyen-Orient	0	0	0	
Financements				
Reportés	25 (67)	18 (75)	7 (54)	
privé	19 (51)	13 (54)	6 (46)	

public	2 (5)	1 (4)	1 (8)
Privé et public	1 (3)	1 (4)	0
Aucun	3 (8)	3 (13)	0
Non reporté	12 (33)	6 (25)	6 (46)
Classes de médicaments			
Système nerveux	8 (22)	6 (25)	2 (15)
Tractus alimentaire et métabolisme	7 (19)	3 (12)	4 (30)
Système cardiovasculaire	5 (13)	4 (17)	1 (8)
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	5 (13)	4 (17)	1 (8)
Anti-infectieux à usage systémique	4 (11)	1 (4)	3 (23)
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	4 (11)	3 (12)	1 (8)
Système musculo-squelettique	3 (8)	2 (8)	1 (8)
Système respiratoire	1 (3)	1 (4)	0
Formes pharmaceutiques			
Comprimé	29 (78)	16 (67)	13 (100)
Capsule	5 (14)	5 (21)	0
Comprimé et Capsule	3 (8)	3 (12)	0
Mention de médicament générique avec un princeps	21 (57)	14 (58)	7 (54)

3.4. Description des essais de bioéquivalence

La majorité des études était de type randomisé, croisé, à dose unique (87%), réalisée à jeun (54%). Seulement une étude du groupe 2, a omis de spécifier le type d'étude réalisée.

Seulement 13 (35%) études ont indiqué avoir reçu avis favorable d'un comité d'éthique ou détenir un numéro d'enregistrement. Les conceptions d'études sont répertoriées au tableau XIV.

Tableau XIV : Conception des études

Caractéristiques	Total (N=37) n (%)	Groupe (N=24) n (%)	1 Groupe (N=13) n (%)	2
Type d'étude reporté				
Randomisé	37 (100)	24 (100)	13 (100)	
croisé	36 (97)	24 (100)	12 (92)	
Non reporté	1 (3)	0	1 (8)	
Dose				
unique	32 (87)	21 (88)	11 (84)	
Multiple	3 (8)	2 (8)	1 (8)	
Les deux	2 (5)	1 (4)	1 (8)	
Etat de jeun				
reporté	31 (84)	19 (79)	12 (92)	
A jeun	20 (54)	11 (46)	9 (69)	
Après un repas	8 (22)	5 (21)	3 (23)	
A jeun et après un repas (2 études)	3 (8)	3 (12)	0	
Non reporté	6 (16)	5 (21)	1 (8)	
Avis favorable d'un comité d'éthique				
Reporté	13 (35)	10 (42)	3 (23)	
Non reporté	24 (65)	14 (58)	10 (77)	

3.5.Population de l'étude

Sur les 42 essais examinés, 37 (88%) ont porté sur des sujets sains, dont la médiane d'âge est de 29 [26-37] et dont la médiane d'Indice de masse corporelle est de 23 [22-34]. Sur 22 (52%) études incluant des hommes uniquement, seules 5 (12%) études ont concerné des médicaments destinés aux hommes uniquement. La quasi-totalité des études incluant les deux sexes ont indiqué les proportions des deux sexes des sujets ayant participé aux essais. Concernant les critères d'exclusion des sujets de l'étude, ils ont été faiblement reportés et concernaient surtout l'âge du sujet 26 (62%) et la présence de pathologie psychiatrique ou médicale 23 (55%).

Tableau XV : Population de l'étude

Caractéristiques	Total (N=42) n (%)	Groupe 1 (N=29) n (%)	Groupe 2 (N=13) n (%)
Caractéristiques de la population			
Etat de santé			
sains	37 (88)	24 (83)	13 (100)
Malade	4 (10)	4 (14)	0
Non reporté	1 (2)	1 (3)	
Age moyen			
Médiane M [Q1-Q3]	29 [26-37]	30[27-37]	25 [22-34]
Non reporté	14 (33)	7 (24)	7 (54)
Moyenne Minimum	22	24	22
Moyenne Maximum	57	57	36
Indice de masse corporelle moyen			
Médiane M [Q1-Q3]	23 [22-34]	23 [22-25]	22 [21-23]
Non reporté	19 (45)	11 (38)	8 (62)
Sexe			
Etude incluant des hommes uniquement	22 (52)	14 (48)	8 (61)
Etude applicable aux hommes seuls	5 (12)	4 (14)	1 (8)
Etude incluant les deux sexes	17 (41)	13 (45)	4 (31)
Etude indiquant les proportions des deux sexes	16 (38)	13 (45)	3 (23)
Non reporté	3 (7)	2 (7)	1 (8)
Critères d'exclusion des sujets de l'étude			
Age	26 (62)	21 (72)	5 (38)
Pathologie psychiatrique ou médicale	23 (55)	19 (66)	4 (31)
Poids	21 (50)	17 (59)	4 (31)
Taille	21 (50)	17 (59)	4 (31)
Consommation de tabac	19 (45)	16 (55)	3 (23)
Hépatite B ou C	17 (40)	12 (41)	5 (38)
Consommation d'alcool	16 (38)	15 (52)	1 (8)
Test VIH positif	15 (36)	12 (41)	3 (23)
Abus de substances	14 (33)	12 (41)	2 (15)
Prise concomitante de médicaments	13 (31)	11 (38)	2 (15)
Hypersensibilité aux médicaments de l'étude	13 (31)	12 (41)	1 (8)
Participation récente à un autre essai	9 (21)	8 (28)	1 (8)
Grossesse	5 (12)	4 (14)	1 (8)

3.6. Qualité méthodologique dans la conduite de l'étude

La taille de la population d'étude exprimée en médiane était de 32 [24-44] variant de 12 à 120. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été mentionné dans 12 (29%) essais et le détail des paramètres pris en compte dans le calcul, mentionné dans seulement 7 (17%). Dans 95 % des cas, les articles ont reporté avoir recueilli des consentements éclairés et dans 24 % des cas ces consentements étaient écrits. La méthode de randomisation est jugée adéquate pour 9 (21%) essais. L'analyse des données de tous les sujets recrutés n'a été reporté que dans 8 (19%) articles. Le test d'analyse statistique a été rapporté dans 40 articles (95%) et était une analyse de variance ANOVA pour 35 (83 %) articles et un test t pour 6 (14%). Seulement deux articles (5%) n'ont pas indiqué quel test a été utilisé. 45 % des articles ont précisé la prise en compte des Sujets associés aux séquences, 43% de la période, 43% de la formulation et 38% de la séquence lors du test d'ANOVA. Les éléments figurant dans la Méthodologie de conduite des études sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau XVI : Méthodologie de conduite des études

Caractéristiques	Total (N=42) n (%)	Groupe (N=29) n (%)	1 Groupe (N=13) n (%)	2
Taille de la population d'étude				
Nombre de sujets, M [Q1-Q3]	32 [24-44]	34 [24-44]	28 [24-59]	
Mention du calcul du nombre de sujets	12 (29)	12 (41)	0	
Détails du calcul	7 (17)	7 (24)	0	
Consentement éclairé				
Non reporté	2 (5)	1 (3)	1 (8)	
Consentement écrit				
Non reporté	10 (24)	6 (21)	4 (31)	
Méthode de randomisation				
Adéquate	9 (21)	8 (28)	1 (8)	
Non reporté	33 (79)	21 (72)	12 (92)	
Jeune précédant l'étude				
Reporté	36 (86)	26 (90)	10 (77)	
Non reporté	6 (14)	3 (10)	3 (23)	
Etude en insu				
Des sujets	4 (10)	4 (14)	0	
Des personnels de santé	2 (5)	2 (7)	0	
Des analystes	5 (12)	5 (17)	0	

Nombre d'échantillons, M [Q1-Q3]	16 [14-20]	15 [14-20]	18 [13-21]
Durée d'échantillonnage (heure), M [Q1-Q3]	24 [24-72]	36 [24-72]	24 [11-59]
Non reporté	2 (5)	1 (3)	1 (8)
Méthode bio-analytique validée	41 (98)	28 (97)	13 (100)
Résultats de la validation des méthodes	35 (83)	23 (79)	12 (92)
Traitement des échantillons	36 (86)	24 (83)	12 (92)
Période d'épuration, M [Q1-Q3]	7 [7-14]	7 [7-14]	7 [7-11]
Notification d'effets indésirables	33 (79)	26 (90)	7 (54)
Analyses des données			
De tous sujets recrutés	8 (19)	6 (21)	2 (15)
Des sujets complétant l'étude	18 (43)	14 (48)	4 (21)
Non reporté	16 (38)	9 (31)	7 (54)
Analyse statistique			
Reporté	40 (95)	28 (97)	12 (92)
ANOVA	35 (83)	26 (90)	9 (69)
Sujets associés aux séquences	19 (45)	17 (59)	2 (15)
Période	18 (43)	16 (55)	2 (15)
formulation	18 (43)	16 (55)	2 (15)
Séquences	16 (38)	14 (48)	2 (15)
Test t de student	6 (14)	5 (17)	1 (8)
Non reporté	2 (5)	1 (3)	1 (8)

3.7. Les paramètres pharmacocinétiques des essais de bioéquivalence

La totalité des essais ont conclu à la bioéquivalence des produits de l'étude. La majorité (79%) des études ont reporté les intervalles de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques qui étaient tous dans les bornes de 80 à 125%.

Tableau XVII : Intervalles de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques

Caractéristiques	Total (N=42) n (%)	Groupe 1 (N=29) n (%)	Groupe 2 (N=13) n (%)
Reporté pour les 3 paramètres	33 (79)	23 (79)	10 (77)
Reporté pour 2 paramètres : la Cmax et l'ASC (0-t)	9 (21)	6 (21)	3 (23)

4. DISCUSSION

Les informations issues des études de bioéquivalence influence la perception du prescripteur vis à vis des médicaments génériques et jouent donc un rôle important dans la prise de décision. Les résultats de notre examen systématique des articles publiés ont montré que la qualité dans la conduite des études reportées était faible et les essais sont peu ou en partie publiés.

Notre étude a montré que les lieux de réalisation des essais ont été reportés dans tous les articles. Ce qui marque un bon point pour les études de bioéquivalence car les lieux d'étude peuvent donner une idée sur la qualité des essais réalisés. Cependant un grand nombre d'étude n'a pas rapporté la source de financement et pour ceux qui l'ont rapporté, elle était privée. La qualité des données est en relation étroite avec l'indépendance des études et l'objectivité de l'investigateur. Par conséquent, les études financées par les firmes pharmaceutiques sont le plus souvent jugées comme étant des études influencées par des intérêts privés. Fait intéressant, les résultats des essais de bioéquivalence sont appelés à se baser principalement sur une analyse statistique bien maîtrisée des paramètres pharmaceutiques.

La conception des études semble être un sujet maîtrisé par les investigateurs. L'étude de bioéquivalence est en général randomisée, de type croisé et réalisée sur des volontaires sains. En effet, la randomisation permet de diminuer au maximum les biais et la conception croisée présente l'avantage de ne nécessiter qu'un petit nombre de sujet. Les études objets, de notre revue sont donc conformes à la réglementation à propos de la conception des études de bioéquivalence.

Les études ayant rapporté un avis favorable d'un comité d'éthique étaient peu nombreuses et celles ayant rapporté un numéro d'enregistrement dans une base de données internationale, encore moins. Cette insuffisance ne peut qu'étayer les arguments émis à l'encontre des résultats des essais de bioéquivalence.

Les caractéristiques démographiques des sujets inclus dans les essais respectaient les exigences règlementaires. Il est intéressant de remarquer que les études incluent non seulement une population de sujets jeunes [138] mais aussi des sujets âgés [112]. Les études de bioéquivalence étaient réalisées avec des sujets jeunes [145]. Il est préférable de réaliser les

études de bioéquivalence auprès d'individus représentatifs de la population générale, en tenant compte de l'âge, du sexe et de la race. Les études d'innocuité et d'efficacité post-commercialisation réalisées sur des populations diverses avec des médicaments génériques approuvés et mis sur le marché, constituent souvent un facteur de contradiction pour les critères d'acceptation des résultats.

Un nombre important d'études devant être réalisée avec les deux sexes incluait uniquement des hommes. Même si les études incluant des hommes uniquement présente plusieurs avantages et expose a moins de risques, les études concernant des médicaments destinés aux deux sexes devraient inclure des proportions similaires d'hommes et de femmes. Aussi, les critères d'exclusion des sujets de l'étude devrait être le plus clairement mentionnés. En effet, les critères d'exclusion constituent en dehors du cadre de l'étude, le premier fondement sur lequel se basera le lecteur pour juger de la représentativité de la population à laquelle est destiné le médicament et donc adopter ou non les résultats.

Du point de vue méthodologique, plusieurs détails tels que le calcul du nombre de sujet nécessaire, de la taille d'échantillons, essentiels pour juger les résultats manquaient dans les articles. Ces insuffisances étaient très fréquentes dans les articles du groupe 2. La majorité des articles ont mentionné avoir utilisé le test statistique ANOVA sans avoir donné les détails de la réalisation du test. Néanmoins, les résultats de la validation des méthodes bioanalytiques étaient constamment reportés. Les éléments de base des études pharmacocinétiques incluent une méthode bioanalytique correctement validée, l'analyse des échantillons, et le contrôle de la qualité pour l'analyse de la partie bioanalytique [146].

Aussi, peu d'articles ont rapporté la notification des effets indésirables. Les essais de bioéquivalence étant destinés à exonérer le médicament générique des études cliniques, la notification des évènements indésirables médicamenteux reste le seul moyen pour garantir que le produit testé offrira une tolérance similaire et donc la même sécurité. Et, au fur et à mesure que de médicaments génériques deviennent de plus en plus disponibles, la sécurité de ces médicaments est devenue un problème de santé public car il est très probable qu'un patient passe volontairement d'un médicament générique à un autre [147, 148]. Il y a un énorme débat sur l'innocuité des médicaments génériques, car ils ne sont pas identiques en termes

d'ingrédients inactifs (excipients) utilisés souvent pour l'enrobage et pour la couleur[148].La question qui reste à se poser est de savoir si la survenue d'effets indésirables inattendus au cours des essais aurait un impact sur l'acceptation du médicament générique comme étant bioéquivalent ou non à son princeps. Aux Etats Unis, si un examinateur remarque une différence dans l'incidence d'événements indésirables au cours de l'étude, un rapport est transmis à un médecin de la FDA pour une consultation clinique [145]. Et, les études de bioéquivalence sont jugées inacceptables s'il existe une différence cliniquement significative entre les produits à tester et les produits de référence en ce qui concerne les événements indésirables. Il revient donc aux autorités compétentes de s'assurer que les bonnes pratiques cliniques sont respectées lors de ce type d'essai en réalisant des audits parallèles à leur déroulement.

Concernant les résultats des études, le pourcentage d'article reportant les intervalles de confiance à 90% de tous les trois paramètres pharmacocinétiques exigés (C_{max} , l'ASC (0-t) et l'ASC (0-infini)) a connu une augmentation par rapport à la revue systématique publiée en 2011[104]. Quelques études omettent encore de mentionner dans les résultats la valeur de l'ASC (0-infini).Ces omissions seraient volontaires [112-114, 122] car les textes réglementaires ayant été revus, la plupart des réglementations exige en plus de la C_{max} et de l'ASC (0-t), l'ASC (0-infini) à l'exception de la GCC que la C_{max} et de l'ASC (0-t) [71].

La séparation des résultats de notre revue en fonction de deux groupes de rapports de bioéquivalence permettra au lecteur d'identifier quel type d'article, rapportant uniquement les résultats cliniques des essais ou la validation de méthode, auquel il pourrait de fier. Cependant, notre étude présente quelques limites.

4.1 Limite de l'étude :

En premier, lors de la recherche des modifications apportées aux réglementations, le contenu de certains documents concernant des versions antérieures était inaccessible contraignant des fois à se fier aux articles scientifiques relatant l'historique voulu [70]. Aussi, le déroulement de la revue systématique a été réalisé par une seule personne. Il est prouvé que l'utilisation d'au moins deux réviseurs a un effet important sur la possibilité que les rapports pertinents soient rejetés [149, 150]. Dans ce cas, un article ne répondant pas aux critères d'inclusion peut

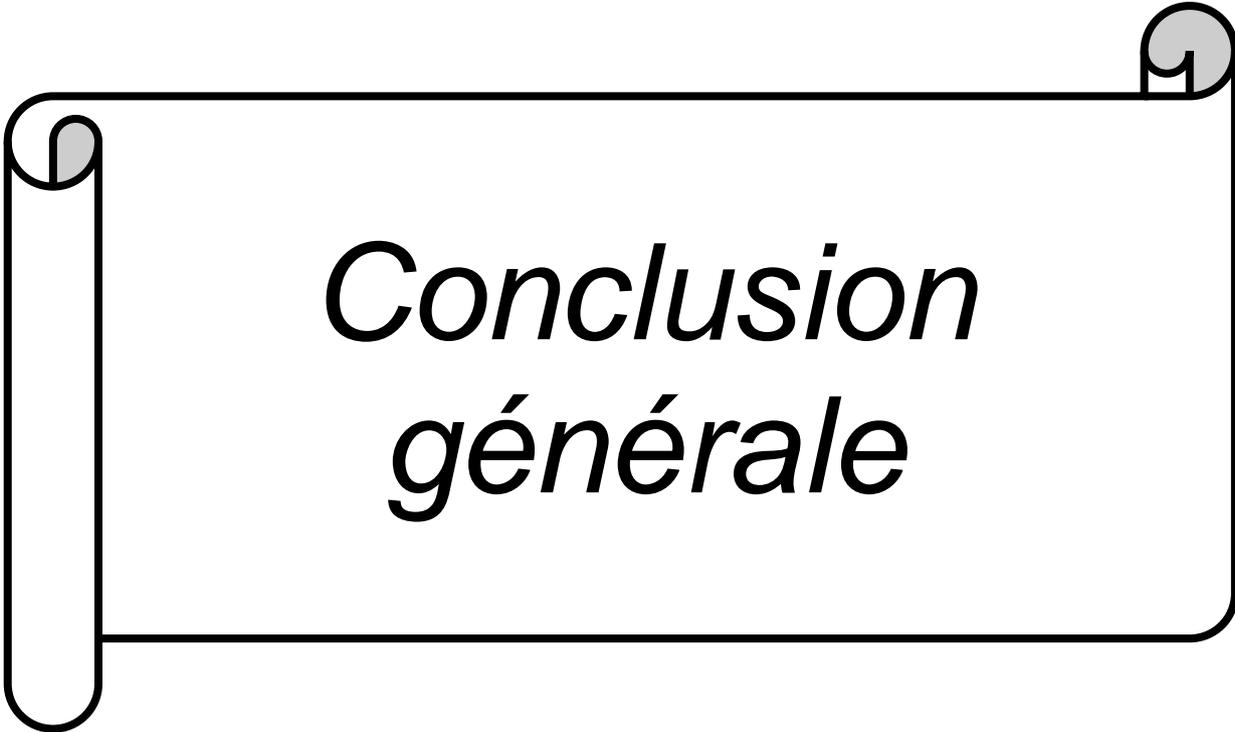
être définitivement rejeté par consensus et sur la base des informations disponibles [151]. En effet, le dépistage en double des citations (c'est-à-dire que deux personnes examinant indépendamment chaque citation et résumé pour voir si elles sont incluses ou non) et leur inclusion par consensus permet d'éviter des biais de méthodologie dénommés "métabiais". Cependant, nous nous sommes arrêtés à l'évaluation de la qualité méthodologique des études (revue systématique de type qualitative).

Notre revue systématique s'est reposée uniquement sur les articles accessibles à travers PubMed. Néanmoins il s'est avéré que les revues de pharmacologie (susceptible de publier des essais de bioéquivalence) étaient les plus représentées. Nous suggérons pour les revues systématiques futures traitant du même sujet d'effectuer une recherche manuelle dans des revues de pharmacologie reconnues dans le domaine. En outre, notre revue systématique a aussi montré que la majorité des résultats des études était en faveur de la bioéquivalence des produits. Cela rappelle la difficulté de réalisation des études de type revue systématique et méta-analyse dans le domaine de la bioéquivalence. En effet, l'absence de données publiées sur des essais concluant à la bio-inequivalence des médicaments expose à un risque de biais de sélection. Pour éviter ce type, de biais il est recommandé que les critères de sélections des article et la période d' étude soient clairement définis dans le protocole de la revue systématique[147]. De plus, il est impossible d'effectuer une méta-analyse comparant la variabilité des données d'études de bioéquivalence acceptables de notre étude avec celle de données d'études de bioéquivalence inacceptables. Ainsi, aux Etats Unis, les demandeurs d'AMM de médicaments génériques sont désormais tenus de soumettre des données provenant de toutes les études de bioéquivalence sur une formulation de médicament soumis à l'approbation de la FDA [145].

5. CONCLUSION :

Les exigences réglementaires et la rigueur dans le suivi de l'essai se reflètent dans la qualité des études de bioéquivalence. Les modifications apportées ont un impact faible mais non négligeable sur les rapports des études de bioéquivalence. Des efforts restent à faire. L'essai de bioéquivalence étant une étude basée sur la biodisponibilité des médicaments dans

l'organisme, les détails concernant les paramètres pharmacocinétiques sont nécessaires pour juger de la crédibilité des résultats obtenus. Les intervalles de confiance IC à 90% pour le ratio du médicament testé -princeps, de la Cmax, l'ASC (0-t) et l'ASC (0-infini) constituent le minimum à notifier. Enfin, l'enregistrement et la publication des résultats des essais de bioéquivalence devraient faire partie intégrante des exigences réglementaires. Pour obtenir une meilleure preuve de l'impact des réformes réglementaires sur le rendu des essais de bioéquivalence, des études rétrospectives au sein de chaque pays ou organisation émetteur des réglementations, basées sur les rapports d'études détenus par les autorités compétentes, sont nécessaires pour générer des résultats objectifs et quantifiables à l'avenir.



*Conclusion
générale*

CONCLUSION GENERALE :

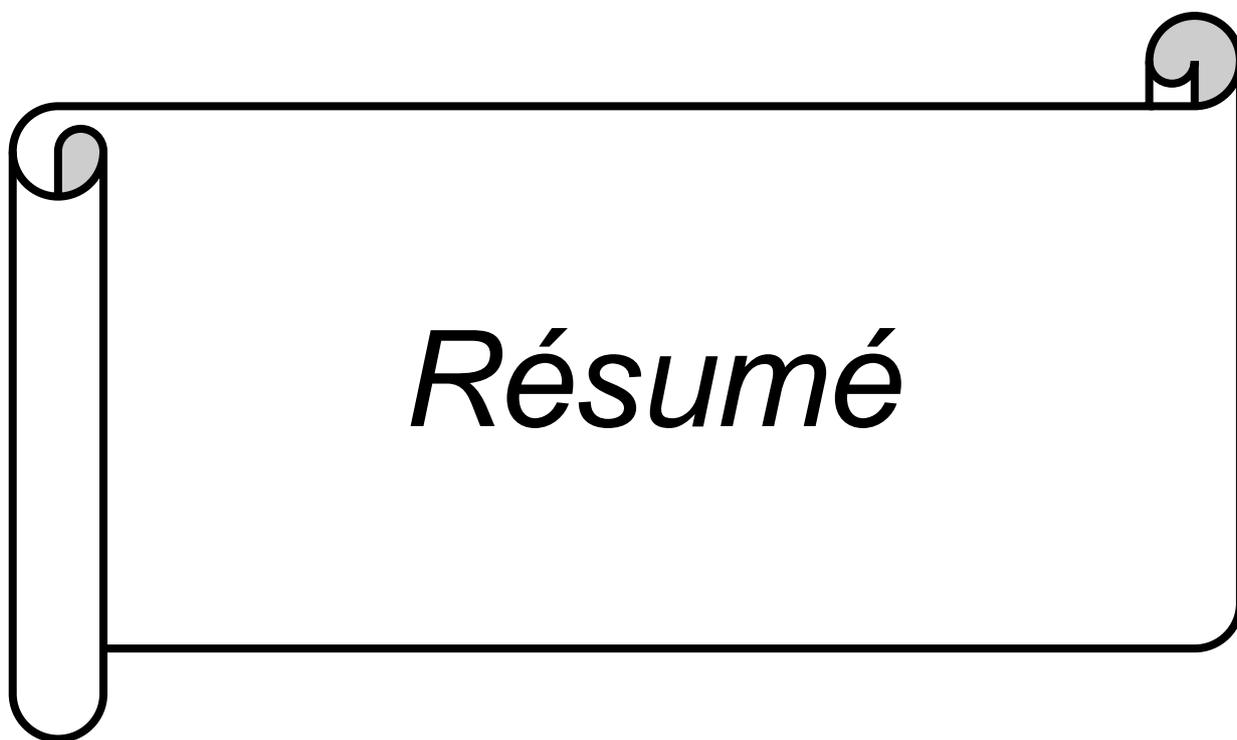
La réglementation sur les études de bioéquivalence a connu un essor considérable depuis la fixation des limites d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques, intervalle de confiance de 90% pour le rapport du produit test ou de référence dans les limites de 80.00 à 125.00%.

Le présent travail a d'abord fait ressorti les principes essentiels à prendre en compte dans l'établissement de la bioéquivalence des médicaments génériques. Les éléments figurants dans la réglementation marocaine relative aux conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques ont été examinés en détail puis comparés au contexte réglementaire international. Le projet d'arrêté discuté, couvre les détails les plus importants qui découlent des progrès dans le domaine de la bioéquivalence notamment les orientations sur la réalisation des essais avec des médicaments à paramètres pharmacocinétiques très variables et sur le système de classification biopharmaceutique. Le projet d'arrêté rejoint ainsi les directives réglementaires les plus avancés dans le domaine. Des améliorations sur certains aspects tels que l'extension aux formes posologiques à libération immédiate, le calcul de la taille de l'échantillon, le remplacement de sujets en cas de retrait ou d'abandon et la prise en compte des valeurs aberrantes ont été suggérées. L'étude comparative menée dans ce travail sur les textes réglementaires a révélé que les pays et organisations suivent les mêmes principes évoqués dans les bonnes pratiques cliniques de l'ICH. En outre, nous assistons à une évolution des textes règlementaires internationaux vers une harmonisation des pratiques.

Cependant, la communication des données de bioéquivalence doit être renforcée. Des recommandations à prendre en compte dans la publication des rapports d'études, à l'endroit des investigateurs ont été formulées. Il n'ya aucun doute sur les convictions des autorités réglementaires selon lesquelles les prescripteurs peuvent remplacer les médicaments jugés thérapeutiquement équivalents en espérant que le produit générique donne le même effet clinique et le même profil de sécurité que le produit princeps. Cependant, la publication des résultats des essais pourrait donner une certaine assurance au lecteur.

Enfin, cette thèse rassemble diverses exigences relatives à la bioéquivalence dans différentes juridictions du monde constituant une source globalisée d'informations pertinentes. Ces

informations peuvent être utiles aux fabricants de médicaments, aux organismes de réglementation, aux scientifiques spécialistes des produits pharmaceutiques et aux organismes de santé. Ce document fournit également des données actualisées sur la transparence dans les résultats des essais de bioéquivalence et constitue un recueil d'insuffisances pour les investigateurs qui désire mettre en valeur les essais destinés à la publication.



RESUME

Titre : bioéquivalence des médicaments génériques : exigences réglementaires et revue des pratiques

Auteur : ADADE adade casimir

Mots-clés : médicament générique, bioéquivalence, équivalence thérapeutique, réglementation

Les médicaments génériques occupent une place importante dans les soins de santé de par leur consommation croissante et leur contribution à la minimisation des dépenses de santé. Il est alors impératif de réaliser de manière transparente les essais de bioéquivalence destinés à établir l'interchangeabilité entre les médicaments génériques et le produit d'origine.

Dans un premier chapitre, nous avons effectué un rappel sur le médicament générique et les études de bioéquivalence. Le décret n° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, et le projet d'arrêté du Ministère de la Santé fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques, constituent les principaux textes réglementaires actuels régissant les études de bioéquivalence au Maroc.

Un deuxième chapitre abordant une analyse critique de la réglementation marocaine sur les études de bioéquivalence et une comparaison avec les recommandations internationales avait montré qu'il existe une certaine harmonie dans les principes évoqués par chaque organisme de réglementation. Néanmoins, quelques différences et spécificités ont été décelées d'un pays à l'autre. La réglementation marocaine comparée au contexte international, a rappelé l'essentiel pour cadrer les essais tout en restant moins strictes dans les exigences.

En dernier, une revue systématique sur la qualité méthodologique de conduite des études de bioéquivalence a été faite dans le chapitre trois. Nous avons examiné systématiquement les études de bioéquivalence publiées sur PubMed, sur les trois dernières années (2015, 2016, 2017) et nous avons comparé les résultats à ceux des revues systématiques antérieures. Nous avons trouvé plusieurs omissions dans les études incluses. Cela Suggère un impact faible des mises à jour réglementaires sur la qualité recherchée.

En conclusion, la réglementation sur les études de bioéquivalence a connu un essor considérable depuis la fixation des limites des limites d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques et évolue vers une harmonisation des pratiques. Cependant des efforts sont à fournir pour améliorer la qualité des rapports publiés.

SUMMARY

Title: Bioequivalence of Generic Drugs : Regulatory Requirements and Practice Review

Author: ADADE adade casimir

Keywords: generic drug, bioequivalence, therapeutic equivalence, regulatory

Generic medicines are an important part of health care because of their increasing consumption and their contribution to minimizing health care costs. It is therefore imperative to transparently carry out bioequivalence tests to establish interchangeability between generic drugs and the original product.

In a first chapter, we have made a recall on the generic drug and bioequivalence studies. The decree n° 2-12-198 of 12 June 2012 on the bioequivalence of generic medicines and the draft order of the Ministry of health setting the conditions for carrying out bioequivalence studies and the conditions for exemptions from bioequivalence studies of generic drugs are the main current regulatory texts governing bioequivalence studies in Morocco.

A second chapter addressing a critical analysis of the Moroccan regulation on bioequivalence studies and a comparison with international recommendations had shown that there is a certain harmony in the principles evoked by each regulatory agency. Nevertheless, some differences and specificities were detected from country to country. Moroccan regulations compared to the international context, reminded the essential to frame the trials while remaining less strict in the requirements.

Lastly, a systematic review on the methodological quality of conducting bioequivalence studies was made in chapter three. We have systematically reviewed bioequivalence studies published on PubMed over the last three years (2015, 2016, 2017) compared to previous systematic reviews. We found several omissions in the included studies. This suggests a small impact of regulatory updates on the quality sought.

In conclusion, the regulation of bioequivalence studies has grown considerably since the setting of limits for accepting pharmacokinetic parameters and is moving towards a harmonization of practices. However, efforts are needed to improve the quality of published reports.

ملخص

العنوان: التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة: المتطلبات التنظيمية ومراجعة الممارسات

المؤلف: ADADE adade casimir

الكلمات الرئيسية: الأدوية الجنيسة، التكافؤ الحيوي ، التكافؤ العلاجي ، التنظيم

الأدوية الجنيسة هي جزء مهم من الرعاية الصحية بسبب استهلاكها المتزايد ومساهمتها في تقليل تكاليف الرعاية الصحية.

ولذلك، فمن الضروري إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي بشفافية لإيجاد قابلية التبادل بين الدواء الجنيس والدواء الأصلي.

في الفصل الأول، أجرينا تذكير على الدواء الجنيس ودراسات التكافؤ الحيوي. المرسوم رقم 2-12-198 المؤرخ 12 يونيو

2012 المتعلق بالتكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة ومشروع القرار الصادر عن وزارة الصحة والذي يحدد شروط إجراء

وشروط الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي للأدوية الجنيسة، هي النصوص التنظيمية الحالية الرئيسية

التي تنظم دراسات التكافؤ الحيوي في المغرب

أما الفصل الثاني، يتناول تحليلًا نقديًا للنظام المغربي بشأن دراسات التكافؤ الحيوي ومقارنتها بالتوصيات الدولية أظهرت أن

هناك أن هناك بعض الانسجام في المبادئ التي ذكرتها كل هيئة تنظيمية. ومع ذلك، تم الكشف عن بعض الاختلافات

والخصوصيات من بلد إلى آخر. تذكر الأنظمة المغربية مقارنة بالسياق الدولي، أنه من الضروري وضع أساسيات تأطير

الاختبارات بينما تبقى أقل صرامة في المتطلبات.

وأخيرا، تم إجراء مراجعة منهجية للجودة المنهجية لإجراء دراسات التكافؤ الحيوي في الفصل الثالث. قمنا بمراجعة

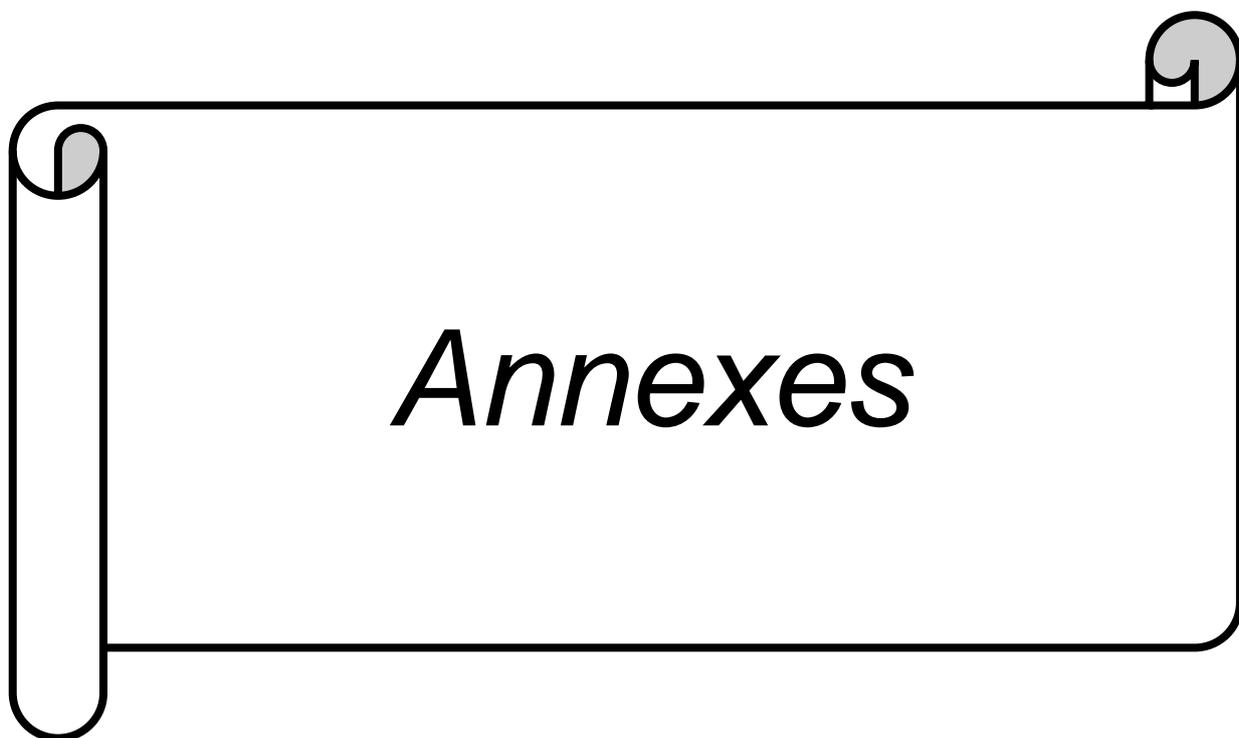
لمنهجية دراسات التكافؤ الحيوي على مدى السنوات الثلاث الماضية (2015، 2016، 2017) مقارنة بالمراجعات.

في المنهجية السابقة المنشورة PubMed.

وجدنا العديد من السهو في الدراسات المشمولة. هذا يشير إلى تأثير ضعيف للتحديثات التنظيمية على الجودة المطلوبة.

في الختام ، فإن تنظيم دراسات التكافؤ الحيوي قد تطور بشكل كبير منذ وضع حدود لقبول المعايير الدوائية ويتحرك نحو

تنسيق الممارسات. ومع ذلك ، يلزم بذل جهود لتحسين جودة التقارير المنشورة.



ANNEXES

ANNEXE 1 : PROJET D'ARRETE DU MINISTERE DE LA SANTE FIXANT LES
CONDITIONS DE REALISATION DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET LES
CONDITIONS DE DISPENSES DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE IN VIVO DES
MEDICAMENTS GENERIQUES

Royaume du
Maroc

Ministère de la
Santé

Le Ministre de la Santé

El Houssaine LOUARDI

Visa :
Le Secrétaire
Général du
Gouvernement

Arrêté du ministre de la santé n° du (.....) fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques

Le Ministre de la Santé

Vu la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 Novembre 2006), notamment ses articles 2 et 8 ;

Vu le décret n° du (.....) modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 rejab 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques,

Arrête :

Section I :

Conditions de réalisation des études de bioéquivalence

Chapitre Premier

Conception de l'étude

Article Premier : Le nombre d'études et la conception de l'étude dépendent des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, de ses caractéristiques pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans la composition, et doivent être justifiés en conséquence.

Article 2 : Si deux formulations sont comparées, une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, en deux séquences est recommandée.

Les périodes de traitement doivent être séparées par une période d'épuration (Wash out) suffisante pour assurer que les concentrations de médicaments sont en dessous de la limite inférieure de la quantification bioanalytique chez tous les sujets au début de la deuxième période. Dans ce cas, au moins 5 demi-vies ($t_{1/2}$) terminales d'élimination sont nécessaires pour atteindre cet objectif.

Dans certaines circonstances, à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, d'autres modèles bien établis pourraient être considérés :

- Conception en parallèle pour des principes actifs ayant des demi-vies très longues ;
- Conception répliquée pour des principes actifs ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables.

La réalisation d'une étude à doses multiples chez des patients est acceptable si une étude à dose unique ne peut pas être réalisée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance, ou si une étude à dose unique n'est pas possible chez les patients.

Chapitre II

Critères de choix des sujets

Article 3 : Le nombre de sujets à inclure dans l'étude de bioéquivalence doit être fondé sur un calcul de la taille appropriée de l'échantillon.

Le nombre de sujets évaluables dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12.

Article 4 : Pour réduire la variabilité non liée à des différences entre les produits, les études de bioéquivalence doivent être effectuées chez des volontaires sains à moins que le médicament présente des problèmes de sécurité qui rend son utilisation chez ces volontaires sains non éthique.

Article 5 : Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être clairement énoncés dans le protocole. Les sujets doivent être âgés de 18 ans à 55 ans et avoir de préférence un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 30 kg/m².

Les sujets doivent être examinés en se basant sur les antécédents médicaux, les examens physiques et les analyses biologiques.

Les Sujets pourraient appartenir aux deux sexes, mais le risque pour les femmes en âge de procréer doit être envisagé. Les sujets doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents connus d'abus d'alcool ou de drogue.

Le phénotypage et/ou génotypage des sujets peuvent être étudiés pour des raisons de sécurité ou des raisons pharmacocinétiques.

Article 6 : Dans les études de conception en parallèle, les groupes de traitement (référence et générique) doivent être comparables en prenant en compte toutes les variables connues qui peuvent affecter la pharmacocinétique de la substance active tel que l'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme, l'état métabolique. Il s'agit d'une condition préalable essentielle pour la validité des résultats de ces études.

Si le principe actif étudié est connu pour avoir des effets néfastes, des effets pharmacologiques ou des risques considérés comme inacceptables pour les volontaires sains, il est nécessaire d'inclure des patients au lieu des volontaires sains, avec des précautions et des supervisions appropriées.

Chapitre III *Conduite de l'étude*

Article 7 : Les conditions de l'étude doivent être normalisées afin de minimiser la variabilité de tous les facteurs qui interviennent à l'exception de ceux relatifs aux produits testés. Par conséquent, il est recommandé de normaliser le régime alimentaire, l'apport hydrique et l'exercice physique.

Le moment de la journée pour l'alimentation doit être précisé. Les sujets doivent être à jeûn pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf exception justifiée.

Article 8 : L'apport hydrique peut influencer le passage gastrique des formes pharmaceutiques administrées par voie orale, les médicaments (référence et générique) doivent être administrés avec un volume normalisé d'eau (150 ml à 250 ml).

Article 9 : Si l'étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, aucune nourriture n'est permise dans un délai minimal calculé en fonction des paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Les repas pris après la prise du médicament doivent être normalisés en ce qui concerne la composition et la durée d'administration pendant une période de temps adéquate.

Dans le cas où l'étude doit être réalisée après repas, le moment de l'administration du médicament par rapport à l'apport alimentaire doit suivre les recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.

Article 10 : Les sujets doivent s'abstenir de nourriture et de boissons qui peuvent interagir avec la circulation sanguine, les fonctions digestive, hépatique ou rénale (tel que des boissons alcoolisées ou certains jus de fruits comme le jus de pamplemousse) pendant une période adéquate avant et pendant l'étude.

Article 11 : Les sujets ne doivent pas prendre tout autre médicament concomitant (y compris les remèdes à base de plantes) pour une période appropriée, avant et pendant l'étude. Les contraceptifs sont toutefois autorisés.

Dans le cas où un traitement concomitant est inévitable et un sujet a pris d'autres médicaments (même une seule prise), par exemple pour traiter des événements indésirables tels que des maux de tête, cette prise doit être signalée (en précisant la dose et la durée d'administration) et les effets possibles sur les résultats de l'étude doivent être abordés et discutés.

Dans de rares cas, l'utilisation d'une médication concomitante est nécessaire pour tous les sujets pour des raisons de sécurité ou de tolérance telle que les antagonistes opioïdes ou les antiémétiques. Dans ce cas, le risque d'une interaction médicamenteuse potentielle ou des interférences bioanalytiques qui peuvent influencer les résultats doivent être abordés et discutés.

Chapitre IV

Les temps d'échantillonnage

Article 12 : Un nombre suffisant d'échantillons, pour bien décrire le profil cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps [$C = f(T)$], doit être recueilli.

Le programme d'échantillonnage doit comprendre un échantillonnage fréquent aux alentours du T_{max} (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max}) pour avoir une estimation fiable de l'exposition maximale.

Le programme d'échantillonnage doit être prévu pour éviter d'atteindre la C_{max} dans les premiers points de la courbe $C = f(T)$.

Article 13 : Le programme d'échantillonnage doit couvrir une grande partie de la courbe $C = f(T)$ pour fournir une estimation fiable de l'exposition au médicament, qui n'est atteinte que si l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps t [$AUC_{(0-t)}$] couvre au moins 80% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [$AUC_{(0-\infty)}$].

Au moins trois à quatre échantillons sont nécessaires pendant la phase log-linéaire terminale afin d'estimer de manière fiable la constante de la vitesse terminale d'élimination, qui est nécessaire pour une estimation fiable de l' $AUC_{(0-\infty)}$.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à $T=72h$ [$AUC_{(0-72h)}$] peut être utilisée comme alternative à l' $AUC_{(0-t)}$ pour la comparaison de l'étendue d'exposition de la phase d'absorption couverte jusqu'à 72h pour des formulations à libération immédiate. Dans ce cas, une période d'échantillonnage de plus de 72h n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, indépendamment de la demi-vie du médicament.

Article 14 : Si l'urine est utilisée comme liquide de prélèvement biologique, l'urine doit normalement être collectée pendant une durée minimale égale à trois fois la demi-vie de l'élimination terminale.

Toutefois, conformément aux recommandations sur l'échantillonnage du plasma, l'urine n'a pas besoin d'être collectée pendant plus de 72h pour les formulations à libération immédiate. Si le taux d'excrétion est à déterminer, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible pendant la phase d'absorption.

Chapitre V

Conditions à Jeûn ou après prise d'un repas standard

Article 15 : En général, une étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, car cela est considéré comme la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les deux formulations (référence et générique).

Pour les médicaments où le RCP du médicament de référence recommande une prise à jeun ou indépendamment de l'apport alimentaire, l'étude de bioéquivalence doit donc être effectuée à jeun.

Si le RCP du médicament de référence recommande la prise du médicament après repas, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée après la prise d'un repas standard.

Article 16 : Dans les études de bioéquivalence réalisées après repas, la composition du repas est recommandé être en concordance avec les spécifications du RCP du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est mentionnée dans le RCP du médicament de référence, le repas doit être un repas riche en graisses (environ 50% de la teneur totale en calories du repas) et à haute teneur en calories (environ 800 à 1000 kcal). Ce repas test devrait tirer environ 150, 250 et 500-600 kcal provenant respectivement des protéines, des glucides et des lipides.

La composition du repas doit être décrite en teneur en protéines, glucides et matières grasses [indiquée en grammes, en calories et en teneur en calories relative (%)].

Chapitre VI

Paramètres pharmacocinétiques d'investigation

Article 17 : Le temps réel de l'échantillonnage doit être utilisé dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

Dans les études de bioéquivalence à dose unique, l'AUC_(0-t), l'AUC_(0-∞), l'aire résiduelle, la C_{max}, le T_{max} et le t_{1/2} devraient être déterminés.

Dans les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate à doses répétées, l'AUC_(0-t) [aire sous la courbe de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre (SS: steady state)], C_{max,ss} [concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre], et T_{max,ss} [temps nécessaire pour atteindre C_{max,ss}] doivent être déterminés.

Lors de l'utilisation des données urinaires, Ae_(0-t) [excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant t] et, le cas échéant, R_{max} [taux maximal de l'excrétion urinaire] doivent être déterminés.

Les méthodes non compartimentales doivent être utilisés pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques dans les études de bioéquivalence. L'utilisation de méthodes compartimentales pour l'estimation de ces paramètres n'est pas acceptable.

Chapitre VII Le composé d'origine ou ses métabolites

Article 18 : l'évaluation de la bioéquivalence devrait être basée sur la mesure des concentrations du composé parent (principe actif).

Pour les Prodrogues inactives, la démonstration de la bioéquivalence pour le composé parent (principe actif) est recommandée. Le métabolite actif n'a pas besoin d'être mesuré.

Pour certains Prodrogues ayant de faibles concentrations plasmatiques et rapidement métabolisés, l'étude de bioéquivalence avec le composé parent est difficile à démontrer. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence avec le principal métabolite actif sans mesure de la molécule mère, sous réserve de présenter toutes les données disponibles justifiant que l'exposition au métabolite reflétera celle du principe actif et que la formation de ce métabolite n'est pas saturée aux doses thérapeutiques.

Chapitre VIII *Utilisation des données urinaires*

Article 19 : L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme substitut aux concentrations plasmatiques peut être acceptable pour déterminer le degré d'exposition dans le cas où il est impossible de mesurer de manière fiable le profil plasmatique de la $C=f(t)$ du principe actif.

L'utilisation de données urinaires doit être soigneusement justifiée si elles sont utilisées pour estimer le pic de l'exposition.

Si la C_{max} plasmatique peut être déterminée d'une manière fiable, celle-ci devrait être combinée avec les données urinaires afin de déterminer l'ampleur de l'exposition pour évaluer la bioéquivalence.

Lors de l'utilisation des données urinaires, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter toutes les données disponibles justifiant que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique.

Chapitre IX *Substances endogènes*

Article 20 : Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base soustractive standard (soit la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène), de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent uniquement aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement.

Chapitre X *Méthode bioanalytique*

Article 21 : Les méthodes bioanalytiques utilisées doivent être bien caractérisées, entièrement validées et documentées pour obtenir des résultats fiables qui peuvent être interprétés convenablement.

La validation de la méthode doit être effectuée en utilisant des échantillons de matrice biologique avec calcul du rendement d'extraction.

Article 22 : Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui sont essentielles pour assurer l'acceptabilité de la performance et de la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes :

- La sélectivité,
- La limite inférieure de quantification,
- La fonction de réponse (performance de la courbe de calibration),
- L'exactitude,
- La précision, et
- La stabilité.

Article 23 : Une Ré-analyse des échantillons de l'étude doit être prédéfini dans la procédure de bioanalyse avant le démarrage réel de l'analyse des échantillons. La ré-analyse des échantillons soumis pour une raison pharmacocinétique n'est pas acceptable.

Chapitre XI *Limites d'acceptation*

Article 24 : la limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est en générale de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales.

Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas suivants :

- **Médicaments à marge thérapeutique étroite :** l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré (90,00% à 111,11%).
Si la C_{max} est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90,00 à 111,11%.
- **Médicaments très variables :** L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée. Pour cela l'étude de bioéquivalence doit être menée en design répété, avec démonstration que la variabilité intra-individuelle de C_{max} du princeps dans l'étude est supérieure (>) à 30%.
Dans ce cas, l'intervalle d'acceptation de C_{max} peut être élargi à un maximum de 69,84 à 143,19%.
La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00%, indépendamment de la variabilité.

Chapitre XII

Analyse statistique

Article 25 : L'évaluation de la bioéquivalence est faite à un intervalle de confiance (IC) de 90% pour le rapport des moyennes géométriques (générique/référence) des paramètres considérés, avec l'hypothèse nulle de bio-inéquivalence au niveau de significativité de 5%.

Le modèle précis qui peut être utilisé pour l'analyse doit être pré-spécifié dans le protocole.

L'analyse statistique doit tenir compte des sources de variation qui peuvent avoir un effet sur la variabilité des résultats.

Les données doivent être transformées avant leur analyse à l'aide d'une transformation logarithmique.

Article 26 : Les paramètres pharmacocinétiques considérés doivent être analysés à l'aide du test ANOVA (analyse de variance), sauf pour le T_{max} (temps nécessaire pour atteindre C_{max}) et le $t_{1/2}$ (temps de demi-vie plasmatique) qui doivent être analysés par un test non paramétrique tel que le test de Wilcoxon.

Les termes qui doivent être utilisés dans le modèle ANOVA sont généralement : la séquence, les sujets associés aux séquences, la période et la formulation.

Chapitre XIII

Rapport d'étude de bioéquivalence

Article 27 : Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit comporter une documentation complète incluant le protocole, la conduite et l'évaluation. Il doit être rédigé conformément au présent arrêté et être signé par l'investigateur principal.

Les noms et les affiliations des investigateurs, le site de l'étude et la période de réalisation de l'étude doivent être indiquées. Les certificats d'audits, si disponibles, doivent être inclus dans le rapport.

Article 28 : Le rapport de l'étude doit inclure la preuve que le choix du médicament de référence est conforme aux articles 1 et 7 du décret n° relatif à la Bioéquivalence des médicaments génériques. Cela devrait inclure le nom de la spécialité de référence, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le nom du fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat.

Le nom et la composition du produit générique utilisé dans l'étude devraient être fournis. Le numéro et la taille du lot, les dates de fabrication et de péremption doivent être précisées.

Les bulletins d'analyse des lots (référence et générique) réalisés par le demandeur d'AMM et qui sont utilisés dans l'étude de bioéquivalence, doivent être annexés au rapport de cette étude.

Article 29 : Les concentrations, les données pharmacocinétiques et les analyses statistiques doivent être présentés en détails.

Des données suffisamment détaillées pour permettre la vérification des paramètres pharmacocinétiques et de l'analyse statistique, tel que des données sur les temps réels de prélèvement sanguin, les concentrations du principe actif, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sujet dans chaque période et le schéma de randomisation, doivent être fournis dans un format électronique approprié (fichiers Word ou Excel).

Article 30 : Le rapport de validation de la méthode bioanalytique doit être inclus dans le module 5.

Les Profils de dissolution comparatifs doivent être fournis. Dans le cas où les résultats de la dissolution comparative in vitro ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, les résultats de l'étude de bioéquivalence sont pris en compte. Cependant, les raisons possibles de l'écart doivent être adressées et justifiées.

Section II

Dispenses des études de bioéquivalence in vivo

Chapitre premier

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques

Article 31 : En application des dispositions de l'article 5 du décret N°.... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux critères scientifiques suivants, en cas :

1. d'administration par voie parentérale en solution aqueuse ou en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse : Les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires pour les médicaments administrés par voies parentérales en solution aqueuse, contenant le même principe actif avec les mêmes excipients ou des excipients similaires à des concentrations comparables. Certains excipients (antioxydants, conservateurs, tampons,...) peuvent être différents s'ils n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit.
2. de présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral ;
3. de présentation à reconstituer sous forme de solution aqueuse se présentant en poudre ou en comprimé effervescent ;

Les médicaments répondant aux critères 2 et 3 ci-dessus doivent contenir des principes actifs aux mêmes concentrations molaires et des excipients essentiellement comparables sur le plan concentration. Si la formulation comporte des excipients qui peuvent affecter le transit gastro-intestinal tel que le sorbitol ou le mannitol, ou des excipients qui peuvent affecter l'absorption (tensio-actifs ou d'excipients qui peuvent influencer les protéines de transport), ou la solubilité in vivo (des co-solvants) ou la stabilité in vivo du principe actif, une étude de bioéquivalence doit être effectuée, sauf si des différences dans les concentrations de ces excipients peuvent être convenablement justifiées par référence à d'autres données.

4. d'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse : si les deux formulations (référence et générique) contiennent les mêmes excipients aux mêmes concentrations molaires ou essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables. Certains excipients conservateurs, tampons, isotonisants peuvent être différents si leur usage n'affecte pas la sécurité ou l'efficacité du produit. La méthode et les moyens d'administration doivent également être les mêmes que la référence approuvée, sauf justification contraire.
5. d'administration par voie topique sans action systémique sous forme de solution aqueuse ou sous forme semi-solide ;
6. d'administration par voie rectale et vaginale sous forme de solution aqueuse ;

Les médicaments répondant aux critères 5 et 6 ci-dessus doivent contenir les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables par rapport au médicament de référence.

7. de nébulisat ou spray nasal, pour les médicaments sous formes de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires et contenant les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables. Des excipients différents peuvent être intégrés s'il n'y a pas d'effet sur la sécurité et sur l'efficacité du produit.
8. de gaz médicaux.

Article 32 : Pour les formes pharmaceutiques à usage local (voies orale, nasale, pulmonaire, oculaire, cutanée, rectale, et vaginale) destinées à agir localement au niveau du site d'application, Chaque fois que l'exposition systémique résultant de l'application locale des médicaments à action locale, entraîne un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique doit être mesurée. Il doit être démontré que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le générique que pour le médicament de référence.

Chapitre II :

Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation

Article 33 : En application des dispositions de l'article 5 du décret N°.... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, sont dispensés des études de bioéquivalence, les différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site, lorsque :

- La composition qualitative des différents dosages est la même,
 - ✓ Et le rapport entre principes actifs et excipients est le même pour tous les dosages. Ce rapport peut être différent pour les excipients d'enrobage, les colorants, les arômes et les excipients des gélules dans le cas des formulations à libération immédiate.
 - ✓ Et dans le cas des faibles dosages des principes actifs, le rapport entre les quantités des différents excipients est le même, sauf la quantité du diluant qui peut être différente pour compenser la quantité en principe actif ;
 - ✓ Et une étude de bioéquivalence a été effectuée sur au moins le dosage le plus élevé, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité pour les principes actifs à pharmacocinétique linéaire dans la zone thérapeutique ou non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la

concentration plasmatique (AUC) plus que proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.

Ou une étude de bioéquivalence a été effectuée sur le dosage le plus élevé et le dosage le plus faible, pour les principes actifs à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) moins proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.

- Une étude de la dissolution comparative in vitro a été effectuée entre le(s) dosage(s) inclus(s) dans l'étude de bioéquivalence et les autres dosages exonérés.

Chapitre III

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs

Article 34 : Pour les formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique, les études de la dissolution in vitro peuvent être utilisées pour démontrer l'équivalence entre un médicament générique et une spécialité de référence dans les cas suivants :

- a) - Le principe actif a une solubilité élevée et une perméabilité complète (classe I du système de classification biopharmaceutique) ; et
 - La dissolution in vitro du produit fini est soit très rapide (> 85% en 15 min) ou aussi rapide (> 85% en 30 min) par comparaison avec le médicament de référence.
- b) - Le principe actif a une solubilité élevée et une perméabilité limitée (classe III du système de classification biopharmaceutique) ; et
 - La dissolution in vitro est très rapide (> 85% en 15 min) par comparaison avec le médicament de référence.

Pour les médicaments répondant aux critères a) et b) cités ci-dessus, Les excipients susceptibles d'influencer la biodisponibilité doivent être qualitativement et quantitativement les mêmes. En général, l'utilisation des mêmes excipients en quantités similaires est préférable. Aussi le profil de la dissolution comparative, lorsqu'il est requis, entre le générique et le princeps doit être similaire pour chaque dosage compte tenu des exigences spécifiques citées dans l'article 38 ci-après.

Article 35 : Pour l'application des exigences de l'article 34 ci-dessus, il est fait référence aux données figurant au niveau des listes publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé, ou au niveau des journaux et revues scientifiques reconnus à l'échelle internationale.

S'il est dans l'incapacité de fournir ces données de la littérature, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit démontrer la solubilité et la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) conformément aux exigences mentionnées au niveau des articles 36 et 37 ci-après.

Article 36 : L'étude de la solubilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite en respectant les exigences suivantes :

- Quantité : la dose unique maximale du principe actif (mg),
- Milieux de dissolution : minimum, 3 solutions tampons autorisées dans cet intervalle [de préférence à un pH de 1,2 (HCl) - 4,5 (Tampon Acétate) et 6,8 (tampon phosphate)] et en plus au pKa, si elle est dans l'intervalle du pH indiqué,
- Volume du milieu : inférieur ou égal à (\leq) 250 ml,

- Température : 37 plus ou moins (\pm) 1 °C,
- Répétitions : au moins deux pour chaque pH,
- Méthode : méthode par agitation en flacon ou méthode similaire avec justification,
- La vérification du pH doit être faite avant et après ajout du principe actif.

Dans ces conditions :

- Un principe actif est considéré comme hautement soluble si la dose thérapeutique maximale se dissout entièrement dans 250 ml ou moins de solvant à tous les pH de la plage physiologique (1,2 à 6,8) à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.
- Un principe actif est considéré comme faiblement soluble si la dose thérapeutique maximale ne se dissout pas complètement dans 250 ml de solvant à tout pH compris dans la plage physiologique (1,2 à 6,8) à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Article 37 : L'étude de la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite selon l'une des méthodes suivantes :

- Une étude de l'absorption in vivo chez l'être humain qui peut se faire soit par étude du bilan de masse ou étude de biodisponibilité absolue ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vivo chez l'animal ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vitro sur des lignées cellulaires Caco2, ou d'autres lignées cellulaires appropriées, validées. Cette dernière méthode est valable uniquement pour les principes actifs passivement transportés.

Dans ces conditions :

- Un principe actif est considéré comme hautement perméable si le taux de l'absorption est supérieur ou égal à (\geq) 85 % de la dose administrée.
- Un principe actif est considéré comme faiblement perméable si le taux de l'absorption est inférieur à ($<$) 85 % de la dose administrée.

Article 38 : l'étude de la dissolution comparative entre le générique et le princeps doit être faite pour chaque dosage en respectant les exigences suivantes :

- Quantité : une unité de la concentration pour laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée ;
- Méthode : appareil à palette ou appareil à panier ;
- Vitesse d'agitation :
 - ✓ Appareil à palette : 50 tr/min ou 75 tr/min,
 - ✓ Appareil à panier : 100 tr/min ;
- Milieux de dissolution : tampons aqueux à pH 1,0 à 1,2 - 4,5 et 6,8 ;
- Volume du milieu : inférieur ou égal à (\leq) 900 ml ;
- Température du milieu : $37 \pm 1^\circ\text{C}$;
- Temps d'échantillonnage : 10, 15, 20, 30 et 45 min ;
- Répétitions : au moins 12 unités par dosage et par pH ;

L'étude de la dissolution comparative entre le générique et le médicament de référence doit obligatoirement comporter un rapport de la validation analytique.

Les résultats doivent comporter un tableau récapitulatif des résultats individuels, un calcul des moyennes avec coefficient de variation (CV%), un résumé graphique, et un calcul du facteur de similarité f_2 si nécessaire.

Article 39 : Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux principes actifs ou plus en combinaisons fixes si tous principes actifs appartiennent aux classes I ou III du système de classification biopharmaceutique et si les excipients répondent aux conditions énoncées dans l'article 34 ci-dessus. Sinon l'étude de bioéquivalence in vivo est nécessaire.

Article 40 : Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs ne sont pas applicables en cas :

- De formulations sublinguales, buccales,
- De formulations orodispersibles si absorption dans la cavité buccale.

Article 41 : Le rapport d'étude d'une dispense des études de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs doit obligatoirement comporter une évaluation du risque (sécurité et efficacité) d'une décision incorrecte de dispense en termes de santé publique et les risques pour les patients individuels.

Chapitre IV :

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC)

Article 42 : La corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) est un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété in vitro d'une forme pharmaceutique orale (généralement le taux ou la quantité du principe actif dissoute) et une réponse pertinente in vivo (par exemple, la concentration plasmatique du principe actif ou la quantité du principe actif absorbée).

Article 43 : les études de la bioéquivalence peuvent être remplacées par des études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) du niveau A qui établit une relation étroite (point par point) entre la vitesse de dissolution in vitro et la vitesse d'entrée in vivo (absorption dans l'organisme).

Rabat, le (.....)
Le Ministre de la Santé

Le Ministre de la Santé

El Mostapha LOUARDI

ANNEXE 2 : LISTE DES SITES WEB DE QUELQUES AUTORITÉS DE RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS IDENTIFIÉS AU NIVEAU MONDIAL

PAYS	Agence de réglementation	site Web
Allemagne	Federal institute for Drugs and Medical Devices	http://www.bfarm.de/
Angleterre	Medicines and Health care products Regulatory Agency (MHRA)	http://www.mhra.gov.uk/
Arabie saoudite	Ministère de la Santé	http://www.moh.gov.sa/
Australie	Therapeutic Goods Administration (TGA)	http://www.tga.gov.au/
Belgique	L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)	https://www.fagg-afmps.be/fr
Brésil	National Health Surveillance Agency (ANVISA)	http://www.anvisa.gov.br/
Canada	Santé Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/
Chine	National institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products	http://www.nicpbp.org.cn/cmsweb/
Emirates Arabe unis	Federal Department of Pharmacies	http://www.uae.gov.ae/
Espagne	Spanish Drug Agency	http://www.msc.es/
Etats Unis	US Food and Drug Administration (FDA)	http://www.fda.gov/
Europe	European Medicines Agency (EMA)	http://www.ema.europa.eu/
France	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	http://www.afssaps.fr/

Inde	Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)	http://cdsco.nic.in/
Indonésie	Ministère de la Santé	http://www.depkes.go.id/
Italie	Institut Nationale de Santé	http://www.iss.it/
Japon	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	http://www.pmda.go.jp/
Kenya	Ministère de la Santé	http://www.health.go.ke/
Maroc	Ministère de la Santé	http://www.sante.gov.ma
Mexique	Ministère de la Santé	http://www.salud.gob.mx/
Nouvelle Zélande	Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE)	http://www.medsafe.govt.nz/
Norvège	Norwegian Medicines Agency	http://www.legemiddelverket.no/
Singapore	Health Sciences Authority (HAS)	http://www.hsa.gov.sg
Afrique du sud	Medicines Control Council (MCC)	http://www.mcca.com/
Suisse	Swiss Agency for Therapeutic Products	http://www.swissmedic.ch/
Taiwan	Department of Health (DOH)	http://www.doh.gov.tw/
Tanzanie	Ministry of Health	http://www.tanzania.go.tz/

Organismes Internationaux

Association of Southeast Asian Nations ASEAN - Consultative Committee for Standards and Quality - <http://www.aseansec.org/>

Gulf Cooperation Council states <http://sgh.org.sa/en-us/home.aspx>

Organisation Mondiale de la Santé (OMS) <http://www.who.int/>

Union Européenne (European Commission and EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. World Health Organization. WHO technical report series, *Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies*. 2016, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.
2. Chand, M., P. and al, *The Basic Regulatory Considerations for Generic Drugs and Bioequivalence Studies an Overview*. American Journal of PharmTech Research, 2013.
3. Nation, R.L. and L.N. Sansom, *Bioequivalence requirements for generic products*. Pharmacology & Therapeutics, 1994. **62**(1): p. 41-55.
4. Galgatte, U. and al., *Study on Requirements of Bioequivalence for Registration of Pharmaceutical Products in India, South-Africa and Australia*. American Journal of PharmTech Research, 2013.
5. Shrank, W.H., et al., *Physician Perceptions About Generic Drugs*. Annals of Pharmacotherapy, 2011. **45**(1): p. 31-38.
6. Dunne, S., et al., *Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: What they think and how they differ*. Health Policy, 2014. **116**(2): p. 214-223.
7. Lesser, R.P. and G. Krauss, *Buy some today*. Neurology, 2001. **57**(4): p. 571.
8. Borgheini, G., *The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs*. Clinical Therapeutics, 2003. **25**(6): p. 1578-1592.
9. Sabatini, S., et al., *Drug substitution in transplantation: A National Kidney Foundation white paper*. American Journal of Kidney Diseases, 1999. **33**(2): p. 389-397.
10. Wassef, A.A., et al., *Lower Effectiveness of Divalproex Versus Valproic Acid in a Prospective, Quasi-Experimental Clinical Trial Involving 9,260 Psychiatric Admissions*. American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(2): p. 330-339.

11. Wilner, A.N., *Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey*. Epilepsy & Behavior, 2004. **5**(6): p. 995-998.
12. Euen, B.J. and H.M. Fadda, *Community pharmacists' understanding and perceptions of FDA therapeutic equivalence standards*. Res Social Adm Pharm, 2018.
13. S. Derraji, *Prescription des médicaments génériques : quelles contraintes ?* Maroc medical, 2013. **35**(2).
14. Henderson, J.D. and R.H. Esham, *Generic substitution: issues for problematic drugs*. South Med J, 2001. **94**(1): p. 16-21.
15. Reiffel, J.A., *Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice*. The American Journal of Cardiology, 2000. **85**(10, Supplement 1): p. 46-52.
16. Welage, L.S., et al., *Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process*. J Am Pharm Assoc (Wash), 2001. **41**(6): p. 856-67.
17. King, D.R. and P. Kanavos, *Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies*. Croat Med J, 2002. **43**(4): p. 462-9.
18. Midha, K.K. and G. McKay, *Bioequivalence; its history, practice, and future*. Aaps j, 2009. **11**(4): p. 664-70.
19. Jalali, R.K. and D. Rasaily, *Chapter 20 - Generic Drug and Bioequivalence Studies*, in *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. 2018, Academic Press: Boston. p. 327-339.
20. Maroc/ Ministere de la santé, *code du médicament et de la pharmacie*. 2006.
21. Le parlement européen et le conseil de l'union européenne. *Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004*. 2004 3 juin 2018]; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&qid=1528051035391&from=FR>.

22. Meredith, P., *Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution*. Clinical Therapeutics, 2003. **25**(11): p. 2875-2890.
23. DiMasi, J.A., R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, *The price of innovation: new estimates of drug development costs*. J Health Econ, 2003. **22**(2): p. 151-85.
24. Gupta, H., et al., *Patent protection strategies*. Journal of pharmacy & bioallied sciences, 2010. **2**(1): p. 2-7.
25. Gersten, D.M., *The quest for market exclusivity in biotechnology: navigating the patent minefield*. NeuroRx, 2005. **2**(4): p. 572-8.
26. Fleming, E. and P. Ma, *Drug life-cycle technologies*. Nat Rev Drug Discov, 2002. **1**(10): p. 751-2.
27. Slovakova, A. and A.J. Hutt, [*Chiral compounds and their pharmacologic effects*]. Ceska Slov Farm, 1999. **48**(3): p. 107-12.
28. Maroc/Ministère de la santé, *decret n°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain*. 2015.
29. Direction du Médicament et de la Pharmacie, *Modalités d'enregistrement d'un médicament générique*.
30. Shargel, L. and A.B.C. Yu, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Seventh Edition*. 2015: McGraw-Hill Education.
31. Shargel, L., Kanfer I., *Generic Drug Product Development: solid Oral Dosage Forms*. 2 ed. Vol. 129. 2014, Boca Raton: CRC Press: Drugs and the pharmaceutical sciences. 384.
32. Testa, B., *Prodrug research: futile or fertile?* Biochem Pharmacol, 2004. **68**(11): p. 2097-106.
33. Kanfer, I. and L. Shargel, *Generic Drug Product Development: Bioequivalence Issues*. 2007.
34. Midha, K.K., M.J. Rawson, and J.W. Hubbard, *The role of metabolites in bioequivalence*. Pharm Res, 2004. **21**(8): p. 1331-44.

35. Perez-Marrero, R. and R.C. Tyler, *A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer*. *Expert Opin Pharmacother*, 2004. **5**(2): p. 447-57.
36. Mitchell, H., *Goserelin ('Zoladex')--offering patients more choice in early breast cancer*. *Eur J Oncol Nurs*, 2004. **8 Suppl 2**: p. S95-103.
37. Hanes, P.J. and J.P. Purvis, *Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review*. *Ann Periodontol*, 2003. **8**(1): p. 79-98.
38. Leon Shargel and Isadore Kanfer, *Generic Drug Product Development_ Specialty Dosage Forms*. Vol. 204. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*.
39. Genton, P., *Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate*. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2005. **182**: p. 26-32.
40. EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. 2010. p. 1-27.
41. Tsang, Y.C., et al., *High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: experience with verapamil*. *Pharm Res*, 1996. **13**(6): p. 846-50.
42. Midha, K.K., M.J. Rawson, and J.W. Hubbard, *The bioequivalence of highly variable drugs and drug products*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005. **43**(10): p. 485-98.
43. Santé Canada, *Notice: Policy on Bioequivalence Standards for Highly Variable Drug Products*. 2016.
44. Midha, K.K., et al., *Conference report: Bio-International 2005*. *J Pharm Sci*, 2007. **96**(4): p. 747-54.
45. Administration., U.S.F.a.D., *Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry*. 2015.
46. Reddy, S.P., C. Ni, and J.J. Wu, *Chapter 14 - Biosimilars*, in *Therapy for Severe Psoriasis*, J.J. Wu, S.R. Feldman, and M.G. Lebwohl, Editors. 2016, Elsevier. p. 163-170.

47. Tandon, V., *Bioavailability and Bioequivalence*, in *Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development*. 2002, CRC Press.
48. Yang, Y.T., et al., *Generic oncology drugs: are they all safe?* *The Lancet Oncology*, 2016. **17**(11): p. e493-e501.
49. CDSCO, *Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies*. 2005: p. 1-34.
50. Chen, M.L., L. Lesko, and R.L. Williams, *Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption*. *Clin Pharmacokinet*, 2001. **40**(8): p. 565-72.
51. Food and Drug Administration ; Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System* 2017.
52. Santé Canada, *Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver*. 2014.
53. Saudi Food and Drug Authority, *Guidelines for Biowaiver Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) For Immediate-Release (IR) Solid Oral Dosage Forms*. 2012.
54. Chen, M.-L., et al., *Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview*. *Pharmaceutical Research*, 2001. **18**(12): p. 1645-1650.
55. Santé Canada, *Guidance document, Conduct and analysis of comparative bioavailability studies*. 2012: p. 1-46.
56. Sedgwick, P., *Bias in randomised controlled trials: comparison of crossover group and parallel group designs*. *BMJ : British Medical Journal*, 2015. **351**.
57. Sedgwick, P., *What is a crossover trial?* *BMJ : British Medical Journal*, 2014. **348**: p. g3191.
58. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence*

- Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*. 2003: p. 1-26.
59. Chow, S.-C., *Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development*. Wiley interdisciplinary reviews. Computational statistics, 2014. **6**(4): p. 304-312.
 60. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *guidance for industry, Bioanalytical Method Validation*. 2013.
 61. Haidar, S.H., et al., *Evaluation of a scaling approach for the bioequivalence of highly variable drugs*. *Aaps j*, 2008. **10**(3): p. 450-4.
 62. EMA, *Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)*.
 63. Tamargo, J., J.-Y. Le Heuzey, and P. Mabo, *Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide*. *European journal of clinical pharmacology*, 2015. **71**(5): p. 549-567.
 64. International conference of harmonisation, *E6 Good Clinical Practice*.
 65. (OMS), O.M.d.l.s., *Bonne pratiques de laboratoire*.
 66. ASEAN, *ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 2004: p. 1-30.
 67. SADC, *Guideline for bioavailability and bioequivalence*. 2007: p. 1-26.
 68. Organisation Mondiale de la Santé, *List of Globally identified Websites of Medicines Regulatory Authorities*. 2012.
 69. World Health Organization. WHO technical report series, *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*. 2017.
 70. Garcia-Arieta, A. and J. Gordon, *Bioequivalence requirements in the European Union: critical discussion*. *AAPS J*, 2012. **14**(4): p. 738-48.
 71. Gulf Cooperation Council/Executive Board of the Health Ministers' Council, *The GCC Guidelines for Bioequivalence*. 2011.

72. Santé, Ministère de la santé, *condition de réalisation des études bioéquivalence et de dispense des études bioéquivalence in vivo des médicaments génériques*
73. Japan National Institute of Health; Division of Drugs, *Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Drug Products*. 2012.
74. China, *Guidelines on the Bioavailability and Bioequivalence Studies of Drug Products, Pharmacopoeia of the People's Republic of China (4th Edition)*, 2015.
75. Maroc, *conditions de réalisation des études bioéquivalence et de dispense des études bioéquivalence in vivo des médicaments génériques* Ministère de la Santé.
76. Dissanayake, S., *Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances ('endogenous drugs'): considerations to optimize study design*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2010. **69**(3): p. 238-244.
77. Tsang, Y.C., et al., *High Variability in Drug Pharmacokinetics Complicates Determination of Bioequivalence: Experience with Verapamil*. Pharm Res, 1996. **13**(6): p. 846–850.
78. Haidar, S.H., et al., *Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products*. Pharm Res, 2008. **25**(1): p. 237-41.
79. Tothfalusi, L. and L. Endrenyi, *Limits for the scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products*. Pharm Res, 2003. **20**(3): p. 382-9.
80. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Draft guidance for industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*. 2001.
81. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for industry, Draft Guidance on Progesterone Oral capsule 200 mg*. 2011.
82. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Product-Specific Guidances for Generic Drug Development*.

83. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Draft guidance for industry, Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs*. 2015.
84. el-Tahtawy, A.A., A.J. Jackson, and T.M. Ludden, *Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations*. *Pharm Res*, 1994. **11**(9): p. 1330-6.
85. Tothfalusi, L., L. Endrenyi, and A.G. Arieta, *Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence*. *Clin Pharmacokinet*, 2009. **48**(11): p. 725-43.
86. Fernandez-Teruel, C., et al., *Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: linear kinetics (I)*. *Eur J Pharm Sci*, 2009. **36**(1): p. 137-46.
87. Ibarra, M., M. Vázquez, and P. Fagiolino, *Sex Effect on Average Bioequivalence*. *Clinical Therapeutics*, 2017. **39**(1): p. 23-33.
88. Chen, M.-L., et al., *Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: Implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2000. **68**(5): p. 510-521.
89. Kaushal N, S.S., Gulati M, Vaidya Y, Kaushik M, *Study of regulatory requirements for the conduct of bioequivalence studies in US, Europe, Canada, India, ASEAN and SADC countries: Impact on generic drug substitution*. *J App Pharm Sci*, 2016: p. 206-222.
90. Bennink, R., et al., *Comparison of total and compartmental gastric emptying and antral motility between healthy men and women*. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1998. **25**(9): p. 1293-1299.
91. Degen, L.P. and S.F. Phillips, *Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men*. *Gut*, 1996. **39**(2): p. 299-305.
92. Graff, J., K. Brinch, and J.L. Madsen, *Gastrointestinal mean transit times in young and middle-aged healthy subjects*. *Clin Physiol*, 2001. **21**(2): p. 253-9.

93. Prewett, E.J., et al., *Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration profiles in female and male subjects*. *Clinical Science*, 1991. **80**(6): p. 619-624.
94. Welling, P.G., *Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: A review*. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1977. **5**(4): p. 291-334.
95. Fernandez-Teruel, C., et al., *Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: Part II. Non-linear kinetics*. *Eur J Pharm Sci*, 2009. **36**(1): p. 147-56.
96. Navarro-Fontestad, C., et al., *Computer simulations for bioequivalence trials: selection of analyte in BCS drugs with first-pass metabolism and two metabolic pathways*. *Eur J Pharm Sci*, 2010. **41**(5): p. 716-28.
97. Dissanayake, S., *Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances ('endogenous drugs'): considerations to optimize study design*. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. **69**(3): p. 238-44.
98. Chow, S.C. and H. Wang, *On sample size calculation in bioequivalence trials*. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2001. **28**(2): p. 155-69.
99. Chow, S., et al., *Statistical Issues in Bioavailability/Bioequivalence Studies*. *J Bioequiv Availab*, 2011(1).
100. Andersson, K., et al., *Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals*. *Health Policy*, 2007. **81**(2): p. 376-384.
101. Skaltsas, L.N. and K.Z. Vasileiou, *Patients' perceptions of generic drugs in Greece*. *Health Policy*, 2015. **119**(11): p. 1406-1414.
102. Kesselheim, A.S., et al., *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. *Jama*, 2008. **300**(21): p. 2514-26.
103. Kesselheim, A.S., et al., *Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis*. *Drugs*, 2010. **70**(5): p. 605-21.

104. van der Meersch, A., A. Dechartres, and P. Ravaud, *Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review*. PLoS One, 2011. **6**(8): p. e23611.
105. Gedda, M., *Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles*. Kinésithérapie, la Revue, 2015. **15**(157): p. 34-38.
106. EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guideline on bioanalytical method validation*. 2011.
107. Use, E.C.f.M.P.f.H., *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*. 2014.
108. Abhyankar, D., et al., *Bioequivalence study of cyclizine hydrochloride 50 mg tablets in healthy volunteers: a randomized, open-label, single-dose study*. Ther Deliv, 2016. **7**(8): p. 545-51.
109. Abhyankar, D., et al., *Bioequivalence Study of Rivastigmine 6 mg Capsules (Single Dose) in Healthy Volunteers*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2017. **32**(6): p. 360-366.
110. Abhyankar, D., et al., *Pharmacokinetics of fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine, and efavirenz: results of a randomized, crossover, bioequivalence study*. Int J STD AIDS, 2017. **28**(5): p. 491-498.
111. Ali, H., et al., *Pharmacokinetic and bioequivalence studies of immediate release diclofenac potassium tablets (50mg) in healthy volunteers*. Pak J Pharm Sci, 2016. **29**(5): p. 1671-1679.
112. Alloway, R.R., et al., *Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial*. PLoS Med, 2017. **14**(11): p. e1002428.
113. Arora, R., et al., *A Multi-centric Bioequivalence Trial in Ph+ Chronic Myeloid Leukemia Patients to Assess Bioequivalence and Safety Evaluation of Generic Imatinib Mesylate 400 mg Tablets*. Cancer Res Treat, 2016. **48**(3): p. 1120-9.

114. Berg, M., et al., *Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2017. **74**(8): p. 919-926.
115. Bian, Y. and M. Zhong, *Investigation of the bioequivalence of two lansoprazole formulations in healthy Chinese volunteers after a single oral administration*. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017. **45**(7): p. 1425-1430.
116. Bus-Kwasnik, K., et al., *Bioequivalence study of 2.5 mg film-coated bisoprolol tablets in healthy volunteers*. Kardiol Pol, 2017. **75**(1): p. 48-54.
117. Dadey, E., *Bioequivalence of 2 Formulations of Sildenafil Oral Soluble Film 100 mg and Sildenafil Citrate (Viagra) 100 mg Oral Tablets in Healthy Male Volunteers*. Am J Ther, 2017. **24**(4): p. e373-e380.
118. de Bruin, T.W., et al., *Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2016. **5**(2): p. 118-30.
119. De Gregori, S., et al., *Bioequivalence of a New Oral Levosulpiride Formulation Compared With a Standard One in Healthy Volunteers*. Ther Drug Monit, 2017. **39**(2): p. 118-123.
120. Ghozzi, H., et al., *Bioequivalence evaluation of glibenclamide 5-mg tablets: diabenil(R) and daonil(R) (in 24 healthy volunteers)*. Tunis Med, 2015. **93**(2): p. 96-100.
121. Guzman, N.A., et al., *Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation Study of Acetaminophen vs. Acetaminophen Plus Caffeine Tablets in Healthy Mexican Volunteers*. Drugs R D, 2016. **16**(4): p. 339-345.
122. Kurczewski, R., et al., *Bioequivalence Studies of a Reformulated Dutasteride and Tamsulosin Hydrochloride Combination Capsule and a Commercially Available Formulation*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2017. **6**(5): p. 508-516.

123. Lee, S.Y., et al., *Bioequivalence evaluation of two amlodipine salts, besylate and orotate, each in a fixed-dose combination with olmesartan in healthy subjects*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 2811-7.
124. Liu, Y., et al., *Bioequivalence study of two formulations of flupirtine maleate capsules in healthy male Chinese volunteers under fasting and fed conditions*. Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 3441-3448.
125. Mohammad, S., et al., *Bioequivalence Study of Atorvastatin Tablets in Healthy Pakistani Volunteers*. Therapie, 2015. **70**(4): p. 329-35.
126. Muggeri, A., et al., *A Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Temozolomide 200 mg/m² (Dralitem((R)) vs. Temodal((R)) Capsules) in Patients with Primary Tumors of the Central Nervous System Under Fasting Conditions*. Drugs R D, 2017. **17**(3): p. 427-434.
127. Pan, L., et al., *A Pharmacokinetic Bioequivalence Study Comparing Pirfenidone Tablet and Capsule Dosage Forms in Healthy Adult Volunteers*. Adv Ther, 2017. **34**(9): p. 2071-2082.
128. Radicioni, M., et al., *Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers*. Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 1183-1192.
129. Shang, D., et al., *The effect of food on the pharmacokinetic properties and bioequivalence of two formulations of pitavastatin calcium in healthy Chinese male subjects*. Xenobiotica, 2016. **46**(1): p. 34-9.
130. Zhang, Y., et al., *Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax((R)) tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: a randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study*. Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 2109-2119.
131. Zhou, X. and J. Liu, *Fluorescence detection of tramadol in healthy Chinese volunteers by high-performance liquid chromatography and bioequivalence assessment*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 1225-31.
132. Chaudhary, D.V., et al., *Application of a UPLC-MS/MS method for the analysis of alosetron in human plasma to support a bioequivalence study*

- in healthy males and females*. Biomed Chromatogr, 2015. **29**(10): p. 1527-34.
133. Hanif, M., et al., *PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE STUDIES OF TWO NIMESULIDE 100 mg TABLETS: UNIT DOSE, RANDOMIZED-SEQUENCE, TWO-WAY CROSSOVER STUDY IN HEALTHY VOLUNTEERS OF PAKISTANI POPULATION*. Acta Pol Pharm, 2017. **74**(2): p. 489-495.
134. Li, C., et al., *Bioequivalence and Pharmacokinetic Profiles of Agomelatine 25-mg Tablets in Healthy Chinese Subjects: A Four-Way Replicate Crossover Study Demonstrating High Intra- and Inter-Individual Variations*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2017. **65**(6): p. 524-529.
135. Li, X., et al., *A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of lercanidipine in human plasma and its application in a bioequivalence study in Chinese healthy volunteers*. J Pharm Biomed Anal, 2016. **128**: p. 67-72.
136. Li, X.Q., et al., *Determination of phloroglucinol by HPLC-MS/MS and its application to a bioequivalence study in healthy volunteers*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(8): p. 1990-1998.
137. Liew, K.B., et al., *Simultaneous quantification of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in human plasma by UFLC coupled with ESI-MS/MS and pharmacokinetic and bioequivalence studies in Malay population*. Biomed Chromatogr, 2015. **29**(6): p. 953-60.
138. Luo, Z., et al., *Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of acamprosate calcium tablets in healthy Chinese volunteers*. Eur J Pharm Sci, 2015. **79**: p. 67-72.
139. Miraghaei, S., et al., *Development and validation of a new HPLC-DAD method for quantification of sofosbuvir in human serum and its comparison with LC-MS/MS technique: Application to a bioequivalence study*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017. **1063**: p. 118-122.

140. Partani, P., S.M. Verma, and T. Monif, *Liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitation of mycophenolate mofetil in human plasma: Application to a bioequivalence study and metabolite identification*. J Sep Sci, 2015. **38**(20): p. 3533-44.
141. Qiu, X., et al., *A rapid and simple UPLC-MS-MS method for determination of glipizide in human plasma and its application to bioequivalence study*. J Chromatogr Sci, 2015. **53**(1): p. 85-9.
142. Rezk, M.R., E.B. Basalious, and M.E. Amin, *Novel and sensitive UPLC-MS/MS method for quantification of sofosbuvir in human plasma: application to a bioequivalence study*. Biomed Chromatogr, 2016. **30**(9): p. 1354-62.
143. Rezk, M.R., et al., *Development and validation of sensitive and rapid UPLC-MS/MS method for quantitative determination of daclatasvir in human plasma: Application to a bioequivalence study*. J Pharm Biomed Anal, 2016. **128**: p. 61-66.
144. Suenaga, E.M., et al., *A fast and sensitive UHPLC-MS/MS method for the determination of N-butylscopolamine in human plasma: application in a bioequivalence study*. Biomed Chromatogr, 2017. **31**(3).
145. Davit, B.M., et al., *Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration*. Ann Pharmacother, 2009. **43**(10): p. 1583-97.
146. Grabowski, T., et al., *Comparison of bioequivalence study regulatory requirements for human and veterinary drugs*. Regul Toxicol Pharmacol, 2012. **64**(2): p. 233-42.
147. Liu WW and Chow SC, *Meta-Analysis for Safety Monitoring of Drug Interchangeability*. J Bioequiv Availab, 2015. **7**: p. 239-243.
148. Chow, S.C. and J. Liu, *Meta-analysis for bioequivalence review*. J Biopharm Stat, 1997. **7**(1): p. 97-111.
149. Edwards, P., et al., *Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review*. Bmj, 2002. **324**(7347): p. 1183.

150. Zaugg, V., et al., *Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques*. Santé Publique, 2014. **26**(5): p. 655-667.
151. The Cochrane Collaboration, *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2*. 2004.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 4

سنة: 2019

التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيصة: المتطلبات التنظيمية ومراجعة الممارسة

أطروحة:

قدمت و نوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد : أداد أداد كازيمير
المزاداد في 03 مارس 1994 بلومي (طوغو)

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: .: الأدوية الجنيصة، التكافؤ الحيوي، التكافؤ العلاجي، التنظيم

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد جواد الحارتي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد يونس الرحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية

أعضاء

السيد محمد معيوط

أستاذ في قانون الصيدلة

السيد أمين الشيخ

أستاذ في الصيدلة الاقتصادية