

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 06

Bioequivalence des médicaments

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Meryem AMELLAH Epouse Dr HMIMECH

Née le 18 Novembre 1983 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Médicaments génériques – Biodisponibilité - Bioéquivalence.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. M. HASSAR

Professeur de Pharmacologie

Mme. A. RIDHA

Professeur de Biochimie

Mr. H. BENZIANE

Professeur Agrégé de Pharmacie Clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا
وبدنا على البلاء صابرا

Toutes les lettres ne sauraient exprimer les mots qu'il faut...✍

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance...✍

Aussi, c'est tout simplement que...✍

JE DEDIE CETTE THESE

A TRÈS CHERS PARENTS

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai optés pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants

A MON MARI ADIL

Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi, ta générosité, ta grandeur d'âme et tes sacrifices me sont très précieux.

Je te dédie cette thèse en te souhaitant beaucoup de bonheur, de prospérité et de réussite

A MON FRÈRE MOHAMMED

En témoignage de mon amour fraternel, je te dédie cette thèse en te souhaitant beaucoup de bonheur et de réussite.

Ton soutien et tes encouragements ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect et ma grande considération.

A MON CHER FRÈRE YASSINE

Pour ton sens de l'humour, ta gentillesse et ta grande serviabilité.

Pour nos fous rires et nos folies.

Puissions-nous rester amies, complices et unies dans la tendresse pour toujours.

A MON PETIT FRÈRE REDA

Pour toute la joie et le bonheur que tu as insufflés dans notre vie.

Pour tous les moments que nous aurons à partager. Sache que je te porte et je te porterai toujours dans mon cœur.

A MES BEAUX PARENTS

Pour votre amour, votre sagesse.

Puisse Dieu vous garder et vous procurer santé et longue vie

A MES BELLES SŒURS ET MON BEAU FRÈRE

En témoignage de ma profonde affection et mon grand respect

A TOUS MES ONCLES, MES TANTES, MES COUSINS, ET MES COUSINES

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de
mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

A TOUTE LA FAMILLE AMELLAH

*Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et de ma
reconnaissance*

A MES TRÈS CHÈRES AMIES

Que ce travail soit le témoignage d'une amitié sincère

A TOUS CEUX OU CELLES QUI M'AIMENT

*A TOUS CEUX ET CELLES QUI ME SONT CHÈRES ET QUI J'AI
INVOLONTAIREMENT OMIS DE CITER*

REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR YAHIA CHERRAH
PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, et professionnelles qui ont toujours suscité notre admiration.

Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toutes la reconnaissance que nous vous témoignons.

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR HASSAR*

*PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE
INSTITUT PASTEUR DU MAROC - CASABLANCA*

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils, vos orientations nous ont été très précieux, nous espérons être digne de votre confiance.

Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de nos vifs remerciements, de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR

LE PROFESSEUR H. BENZIANE

PROFESSEUR AGREGÉ EN PHARMACIE CLINIQUE

H.M.I.M.V- RABAT

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos connaissances approfondies, votre compétence incontestable, et votre conscience professionnelle sont connues de tous.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre gratitude et notre admiration.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE
PROFESSEUR A. RIDHA
PRFESSEUR DE BIOCHIMIE*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

Nous espérons que le sujet de cette thèse aura suscité votre intérêt.

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de notre estime et notre
profond respect.*

A MADAME N. HERMANI
MÉDECIN PHARMACOLOGUE
INSTITUT PASTEUR MAROC- CASABLANCA

Nos sincères remerciements pour l'extrême courtoisie de votre accueil bien veillant et aimable dont nous vous avez entouré pendant la période d'élaboration de ce travail.

Nous ne saurions vous remercier pour votre précieuse aide, votre grande disponibilité et les conseils que vous avez prodigués.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner de notre gratitude et nos vifs remerciements pour tout le temps que vous nous avez accordé.

A Mlle F. MOUMADE
PHARMACIENNE
INSTITUT PASTEUR MAROC- CASABLANCA

Nous vous remercions vivement pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigué pour l'élaboration de ce travail.

Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre vive reconnaissance et notre profond estime.

PLAN

ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	2
--------------------------	----------

CHAPITRE I : MEDICAMENTS GENERIQUES.....4

I- Historique.....	4
---------------------------	----------

II- Définitions.....	6
-----------------------------	----------

1- Aspect législatif.....	6
---------------------------	---

2- Aspect scientifique.....	8
-----------------------------	---

3- Aspect économique.....	9
---------------------------	---

III- Classification.....	9
---------------------------------	----------

1- Classification pharmaceutique.....	9
---------------------------------------	---

2- Classification selon la dénomination.....	11
--	----

3- Autre classification	12
-------------------------------	----

IV- Statut des génériques selon leur classification.....	12
---	-----------

1- Génériques intégraux ou essentiellement similaires.....	12
--	----

2- Alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories génériques équivalents.....	13
---	----

3- Alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories «génériques plus».....	13
--	----

V- Aspect réglementaire.....	14
-------------------------------------	-----------

1- Procédure d'enregistrement en Europe.....	14
1-1- demande d'AMM.....	14
1-2- dossier d'AMM.....	18
2- Procédure d'enregistrement aux USA.....	27
2-1- demande d'AMM.....	28
2-2- le dossier d'AMM.....	29
3- Réglementation au Maroc.....	32
3-1- Autorisation de Débit d'une Spécialité Pharmaceutique (ADSP) ou AMM.....	33
VI- Cas particulier: les biomédicaments et les biosimilaires.....	38
1- biomédicament.....	38
2- biosimilaires.....	38
VII- Droit de substitution.....	41
CHAPITRE II : LA BIOEQUIVALENCE.....	42
I- Biodisponibilité.....	43
1- Définition.....	43
2- Profil de biodisponibilité	44
3- Intérêt de la notion de la biodisponibilité.....	47
4- Mesure de la biodisponibilité.....	48
5- Les facteurs influençant la biodisponibilité.....	52
II- Méthodes d'études de biodisponibilité et de bioéquivalence...57	

1- Définition.....	57
2- Déroulement d'une étude de bioéquivalence.....	58
2-1- Essais de biodisponibilité in vitro: dissolution et désagrégation.....	59
2-2- Méthodes d'étude in vivo chez l'animal.....	61
2-3- Étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence chez l'homme....	62
A- Types de l'essai.....	62
B- Randomisation.....	64
C- Sélection des sujets de l'étude.....	65
1- Choix des sujets.....	65
2- Caractéristiques souhaitables des sujets.....	66
3- Nombre de sujets.....	67
4- Abandon ou retrait d'un sujet.....	68
D- forme de référence.....	69
E- Plan et milieu de l'étude.....	69
1- Normalisation.....	69
2- Étude en insu.....	70
3- Plan.....	70
4- Prise d'aliments et de liquides.....	71
5- Posture et activité physique	72
6- Intervalle entre les doses	72
7- Temps d'échantillonnage	73
8- Échantillonnage du sang ou de l'urine.....	74
9- Manipulation des échantillons.....	75
10 -Détermination des effets secondaires et des réactions indésirables.....	75
F- Posologie et teneur.....	76
G- Méthodes de dosage	76
1- Médicament et métabolites du médicament.....	77
2- Méthode analytique.....	77

3- Limite de quantification.....	78
4- Spécificité.....	78
5- Récupération.....	78
6- Courbes d'étalonnage.....	79
7- Précision et exactitude.....	79
8- valeurs aberrantes.....	80
H- Analyse des données.....	81
1- Normes de bioéquivalence.....	81
2- Présentation des données.....	83
3- Paramètres pharmacocinétiques.....	84
4- Analyse statistique.....	85
III- Bioéquivalence.....	87
1- Définitions.....	87
2- La règle sur la bioéquivalence en Europe.....	88
3- la règle sur la bioéquivalence aux USA.....	89
4- situations présentant une difficulté à l'obtention d'une bioéquivalence certaine.....	89
5- Situations nécessitant une étude de bioéquivalence.....	93
CONCLUSION.....	96
RESUMES.....	98
BIBLIOGRAPHIES.....	102

ABBREVIATIONS

ADSP	: Autorisation de Débit de Spécialité Pharmaceutique
AEM	: Agence Européenne des Médicaments
AMIP	: Association Marocaine des Industries Pharmaceutiques
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire
ANDA	: Abbreviated New Drug Application
ASC	: Aire Sous la Courbe
AUC	: Area Under the Curve
BPC	: Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP	: Certificat Complémentaire de Protection
CEE	: Communauté Economique Européenne
CNAM	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CSP	: Code de Santé Publique
CSRP	: Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique
CV	: Coefficient de Variation
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DESI	: Drug Efficacy Study Implimentation
DMP	: Direction du Médicament et de la Pharmacie
FDA	: Food and Drug Administration
FIP	: Fédération Internationale de la Pharmacologie
FLP	: Formes à Libération Prolongée
IIG	: Inactive Ingrédient Guide
IV	: Intraveineux
JO	: Journal Officiel

MSP : Ministère de la Santé Publique
MTE : Marge Thérapeutique Étroite
NDA : Abbreviated New Drug
NTR : Narrow Therapeutic Ratio
RCP : Résumé sur les Caractéristiques du Produit
RLD : Reference List of Drug
SSC : Surface Sous la Courbe
USP : United State Pharmacopoeia

INTRODUCTION

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques dès lors que ce médicament princeps n'est plus protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection.

Il s'agit d'une spécialité interchangeable et donc elle doit démontrer la bioéquivalence avec la spécialité de référence.

La promulgation récente du code du médicament et de la pharmacie remet à l'actualité, la problématique de l'évaluation qualitative des génériques. Depuis plus de trente ans les premières circulaires du ministère de la santé fixaient certes les procédures d'obtention de visa pour cette catégorie de médicament, en se focalisant particulièrement sur les dossiers analytiques ou les tests de biodisponibilité plus *in vitro* qu'*in vivo*, avaient une place de choix. Ces circulaires viennent d'être renforcées à juste titre par le dahir 17/04 qui spécifie de manière plus contraignante l'obligation de ces tests sécuritaires.

Afin d'éviter tout équivoque il y a lieu se remémorer les termes de référence. En effet les génériques ne se limitent nullement à ceux conçus localement au Maroc évalués au alentour de 24% en valeur et en nombre, mais également à ceux enregistrés comme produits sous licences évalués quant à eux à 50% en nombre et en valeur, ce qui revient en fait à investir 75% de la gamme de la pharmacopée marocaine, chiffre révélateur de l'importance du sujet et du débat qu'il a toujours soulevé!

CHAPITRE 1 : MEDICAMENTS GENERIQUES

I- Historique:

On parle des médicaments génériques comme d'une nouvelle génération de médicaments (31). Au fait, l'utilisation du médicament générique remonte à une histoire ancienne, bien avant que le mot générique ne soit connu du vocabulaire de la profession. Il a disparu puis réapparu de nouveau pour prendre une place importante (61). En effet, avant les années 1950, le médicament était d'usage «générique». Les génériques étaient une pratique courante chez le médecin qui prescrivait tout simplement une molécule répertoriée à la pharmacopée; et chez le pharmacien qui préparait et dispensait au patient ce médicament. Par ailleurs, le pharmacien délivrait un médicament sans ordonnance. Aux Etats-Unis c'est l'amendement 1951-Humphrey-Durhum de la loi de 1938 qui a obligé la présentation d'une ordonnance médicale pour l'achat des médicaments (40).

A partir des années 1950, l'usage du médicament de marque est apparu. Le médicament générique a ainsi disparu peu à peu pour laisser la place aux nouveaux produits pharmaceutiques issus de l'innovation. Ces nouveaux médicaments ont guéri de nombreuses maladies incurables et leur ont permis de bénéficier du label de qualité. Ces médicaments innovants et leurs procédés de synthèse se sont dotés, grâce au système réglementaire, d'un droit de propriété intellectuelle et industrielle certifié par des brevets les protégeant contre les copies et la contrefaçon. Les produits nouveaux sont ainsi mis sur le marché sous une marque unique brevetée. Cette protection garantit l'exclusivité d'exploitation commerciale (61).

Les Etats-Unis d'Amérique est le premier pays où sont apparus des copies de spécialité ou médicaments génériques.

Tant qu'ils étaient protégés, les médicaments innovants connaissaient un grand succès sur le marché pharmaceutique. Puis au fur et à mesure que ces produits tombaient dans le domaine public, leur marché a commencé à connaître, dans certains cas, leurs copies. Ces copies ont prétendu aussi être innovantes (18 ; 67).

Mais, en vérité ce ne sont que des médicaments issus de la copie de spécialités déjà existantes avec un changement de formulation ou de caractéristiques pharmaceutiques. Ces changements prétendaient apporter des améliorations devant garantir un droit au brevet, mais ils se sont révélés être parfois dangereux comme cela a été décrit dans le cas de l'Elixir sulfalinamide. Ce dernier a causé la mort de 107 personnes (18).

Par la suite la FDA a décidé de réviser les médicaments et de les définir selon leur état d'efficacité et de sécurité. Avant 1962, la FDA accordait une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou 'New Drug Application' (NDA) à un médicament par un visa garantissant sa sécurité selon la loi de 1938 (30).

Cette loi exige des laboratoires qu'ils prouvent l'innocuité d'un médicament avant de l'introduire sur le marché et autorise les inspecteurs du Ministère de la Santé Publique (MSP) à spécifier l'aspect légal de certaines procédures qui peuvent être complaisantes (18).

En 1962, l'amendement de Kefauver Harris est apparu obligeant la FDA à approuver l'efficacité et contrôler la sécurité des nouveaux médicaments; Mais aussi à réviser les médicaments qui ont été mis sur le marché depuis 1938(46).

Au sein de la FDA, il y a une commission appelée 'Drug Efficacy Study Implimentation' (DESI) qui a été chargé de réviser tous ces médicaments. A la suite de cette révision, la DESI a garanti l'efficacité et la sécurité de ces produits. Cette commission a classé les médicaments en plusieurs catégories, ainsi la première catégorie comprenait les copies de médicaments conformes aux normes imposées. Ils ont été publiés en 1968 par la FDA sous le nom de 'generic drug'. C'est la première fois que le terme générique faisait son apparition dans le registre fédéral (18). Ensuite, des AMM commencèrent à émerger pour ces catégories de médicaments. C'est ainsi que l'appellation générique s'est élargie à toutes les copies de spécialités dont le brevet était expiré (18 ; 67).

II- Définitions:

L'approche du générique, d'après l'Union Européenne (UE) et les Etats-Unis d'Amérique (USA), revêt des aspects législatifs, scientifiques et économiques.

1- Aspect législatif:

Dans les procédures d'autorisations de mise sur le marché régissant les copies de spécialités aux Etats-Unis et dans les pays membres de l'UE, il est stipulé qu'il ne peut être copié qu'une spécialité libre des droits de protection (18 ; 67 ; 53).

❖ A l'étranger

➤ En Europe:

Les droits de protection de la spécialité à copier en Europe stipulent qu'il ne peut être copié d'une part qu'une spécialité ayant achevé la durée accordée par

le brevet où, d'autre part une spécialité ayant achevé sa durée d'exclusivité commerciale accordée au titulaire de l'AMM initiale en cas d'absence de brevet (73).

➤ Aux USA:

Aux USA, au terme de la loi, la spécialité à copier n'est plus protégée par le brevet ou bien il s'agit d'un médicament ancien qui a été révisé par la commission DESI en 1962 et qui est déjà connu par les autorités compétentes comme spécialité pharmaceutique libre (18 ; 67).

❖ Au Maroc:

Les procédures et la réglementation que le médicament générique commercialisé au Maroc, répondent à des normes de fabrication identiques à celle du médicament d'origine. Il est fabriqué dans un laboratoire pharmaceutique, agréé par les autorités, et il est soumis à la même réglementation et au même contrôle de fabrication que le médicament d'origine (59)

Selon la loi 17/04_ article 8 :

«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 les conditions normales d'emploi ;

3- Démontrer son intérêt thérapeutique ;

4- Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique »

2- Aspect scientifique:

Dans l'UE, les textes de la directive 87-21 de la CCE, le médicament générique ou «médicament essentiellement similaire» est défini comme un produit (19 ; 73):

- Ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence (5),
- Possédant la même forme pharmaceutique,
- Caractérisé par les mêmes propriétés de biodisponibilité que le médicament original, c'est-à-dire la même vitesse d'absorption et d'assimilation par l'organisme.

Cette définition précise bien les aspects scientifiques et médicaux du médicament essentiellement similaire.

Sur un plan pratique, si une firme de l'UE demande un enregistrement pour un «médicament essentiellement similaire», elle devra répondre aux trois critères cités précédemment.

En France, les génériques ont été définis pour la première fois, dans le cadre de l'ordonnance du 24/04/1996 relative à la maîtrise des dépenses de la santé, dans l'article 23 (créant l'article L 601-6 du CSP): «le générique est une spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontré par des études appropriées de bioéquivalence»(14 ;54 ; 60 ;69).

Cette ordonnance ajoute à cette définition la précision que les différentes formes orales à libération immédiates sont considérées comme une même forme pharmaceutique (14 ; 60).

Aux Etats-Unis, on parle plutôt «d'équivalence thérapeutique»; définie comme produit pharmaceutique issu de la copie d'un produit existant sur le marché et qui présente les mêmes propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de ce dernier (15).

3- Aspect économique:

Le médicament générique a l'avantage d'offrir pour le malade le même traitement que le médicament original avec un moindre coût (14).

III- Classification:

1- classification pharmaceutique:

Les génériques de même type ont en commun le même principe actif. Des différences de caractéristiques pharmaceutiques permettent de distinguer deux classes; la classe des équivalents pharmaceutiques et la classe des alternatives pharmaceutiques.

1-1- classe des équivalents pharmaceutiques:

Ces produits sont des copies totalement identiques au produit leader. Ils ont les mêmes principes actifs, ils possèdent la même forme chimique et galénique, au même dosage, à la même concentration et la même voie d'administration (18). Ils sont appelés aussi les génériques intégraux (49 ; 67).

En Europe, ces produits répondent au statut des «médicaments essentiellement similaires» (73). Ils sont substituables lorsqu'ils remplissent les conditions des alternatives génériques définies par la Fédération Internationale de la Pharmacologie (FIP). La FIP stipule que ces produits sont des produits médicaux répondant aux normes réglementaires, aux mêmes standards de qualité, de sécurité, d'efficacité et sont bio-équivalents. Ils contiennent la même quantité de principes actifs et administrés par la même voie avec le même dosage (11). Aux USA, on parle de génériques alternatifs (18 ; 58 ; 75).

1-2- classe des alternatives pharmaceutiques:

Ce sont des copies qui reproduisent l'activité thérapeutique du médicament original mais qui présentent une différence dans la formulation chimique (ex: différence de sel, ester...), la forme galénique, le dosage ou l'efficacité (18).

-Les produits qui diffèrent seulement de leurs homologues originaux par la formulation, peuvent se révéler bio-équivalents lors des tests comparés in vivo. Ils sont ainsi interchangeables avec leurs homologues originaux (18). Ils sont appelés communément des «génériques équivalents», terme employé constamment aux Etats-Unis (10 ; 49 ; 58). Ils sont considérés également comme des alternatives génériques dans le cadre de la substitution générique lorsqu'ils remplissent les conditions définies ci-dessus par la FIP (11).

-Les copies qui apportent une amélioration au médicament original sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance ou d'efficacité (l'apport d'un système réservoir par exemple), sont appelées des génériques plus (49 ; 60 ; 67).

2-classification selon la dénomination:

La dénomination divise les génériques en deux groupes (15 ; 65):

- *les génériques de marque* ou «branded generic» sont ceux qui portent un nom de fantaisie
- *les génériques sous Dénomination Commune Internationale (DCI)* sont ceux qui portent le nom de la DCI auquel est ajouté le nom du fabricant. Ces médicaments sont parfois qualifiés de «génériques purs» pour signifier qu'ils ne portent aucune modification par rapport au produit original (37 ; 42).

3- Autre classification :

Il existe une classification ancienne qui n'est pas fondée. Elle attribuait aux génériques les qualificatifs «vrais» ou «faux»: les faux génériques pour parler des génériques de marque, les vrais génériques pour parler des génériques sous DCI. Ces qualificatifs témoignaient d'un soupçon qui était relevé par certains acteurs de la santé vis-à-vis des génériques de marque quant à leur qualité et à leur sécurité ou mieux encore à leur bioéquivalence par rapport à leurs homologues originaux.

Actuellement, ces qualificatifs sont abandonnés, car ils n'ont aucune signification, ni sur le plan juridique, ni sur le plan scientifique. En réalité, il ne peut être considéré comme faux qu'un produit non bioéquivalent (65).

En France, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a récemment publié un guide dit guide des équivalents thérapeutiques (62). Ce guide comprend des génériques stricto sensu c'est à dire «essentiellement similaires » d'une part, et d'autre part des groupes génériques ayant des formes galéniques et

des dosages différents, mais avec la même voie d'administration et la même biodisponibilité. Ce guide n'a pas eu l'approbation de l'agence de médicament car les experts ont perçu ces groupes génériques (génériques plus) comme des « faux génériques ». En effet, un produit est thérapeutiquement équivalent à un autre s'il a les mêmes principes actifs, sous la même forme chimique et galénique, avec même dosage, la même concentration et la même voie d'administration.

IV- Statut des génériques selon leur classification:

1- Génériques intégraux ou essentiellement similaires

Les médicaments fabriqués sous licence reproduisent intégralement l'identité chimique et thérapeutique du produit à l'étranger, de sorte que le produit sous licence est un équivalent pharmaceutique du produit en commerce à l'étranger. Il est commercialisé sous la même marque.

Pour les médicaments sous licence qui sont des marques génériques, il n'est pas précisé dans les textes s'ils devront être comparés à leurs produits de référence. En effet, c'est par rapport à ceux-ci que leur biodisponibilité devra être comparée.

Pour les marques originales confiées à un deuxième fabricant au Maroc, les autorités doivent également exiger le contrôle de leur biodisponibilité in vivo. En effet, la notion de générique existe (45).

2. Alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories génériques équivalents

Les changements de formulation, d'excipients et de la forme galénique ne doivent pas modifier l'équivalence thérapeutique. Cependant, seulement les tests in vitro sont demandés dans l'ADSP. (45)

3. Alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories «génériques plus»

L'amélioration de l'efficacité ou de la tolérance par le changement de la forme galénique ou du dosage peut exister pour des marques génériques sous licence.

Durant cette dernière décennie, l'industrie pharmaceutique locale a développé de nouvelles formes galéniques à partir de principes actifs connus.

Ces nouvelles formes sont sensées répondre au statut de «génériques plus» lorsque le bénéfice thérapeutique est meilleur et la tolérance est bonne.

Il existe plusieurs médicaments sur le marché qui sont des «génériques locaux». Ils sont développés localement par certaines firmes marocaines. Ils sont élaborés à partir de principes actifs connus mais sous une forme galénique différente, sous une voie d'administration différente ou sous un dosage différent. Ils rentrent ainsi dans le cadre de l'usage médical bien établi. Néanmoins, il n'y a pas eu d'expérience dans les formes galéniques sophistiquées ni dans l'usage thérapeutique différent (45).

En conclusion, généralement, dans le marché du médicament au Maroc, les spécialités sous licence peuvent comprendre des produits originaux, des

alternatives génériques ou des génériques équivalents. Quant aux génériques locaux ce sont des médicaments issus du développement galénique de molécules connues et peuvent contenir des «génériques plus».

V- Aspect réglementaire

1- procédure d'enregistrement en Europe :

Dans les pays de l'UE, la procédure actuellement en vigueur pour les médicaments génériques est décrite par la directive 87/21/CEE. Les règlements de cette directive ont l'avantage de simplifier la procédure d'enregistrement de ces médicaments notamment au niveau du contenu du dossier (73).

1-1- demande d'AMM:

La procédure précise qu'il s'agit de déposer une demande pour une spécialité dite «spécialité essentiellement similaire». Elle en donne la définition et établit les conditions de dépôt pour l'obtention d'AMM.

1-1-1- objet: médicament«essentiellement similaire»

1-1-2- condition de dépôt ou d'admission du dossier«allégé»:

- **principe de reconnaissance mutuelle des dossiers:**

Le demandeur d'AMM pour un produit générique doit se soumettre à la procédure du pays où il envisage de développer et de commercialiser son produit, même si ce dernier est déjà autorisé dans un des pays membre. Effectivement, le principe de reconnaissance mutuelle n'a pas encore inclus les

médicaments génériques. La précision apportée par l'article 7a de la directive européenne 65/65/1995 stipule que le deuxième état membre de l'Union Européenne est censé reconnaître un produit par l'évaluation du rapport du premier état sur les caractéristiques du produit. Les génériques n'ont pas le même résumé sur les caractéristiques du produit (RCP), notamment dans leurs indications, et par conséquent les dossiers de reconnaissance mutuelle ne peuvent être identiques (33 ; 62). La procédure de reconnaissance mutuelle ne sera acceptée que si les indications du générique sont les mêmes que celles du médicament princeps (33).

- **molécule mère n'est pas brevetée:**

L'enregistrement des copies de spécialités n'est sollicité que dans trois cas. Dans chaque cas la directive définit la ou les conditions nécessaires: (14 ; 19 ; 60 ; 73)

***1^{er} cas:** le médicament «essentiellement similaire» pour lequel le fabricant du médicament original est d'accord pour fournir l'intégrité du dossier initial. L'étude du nouveau médicament se fera sur la base du dossier de la molécule mère.

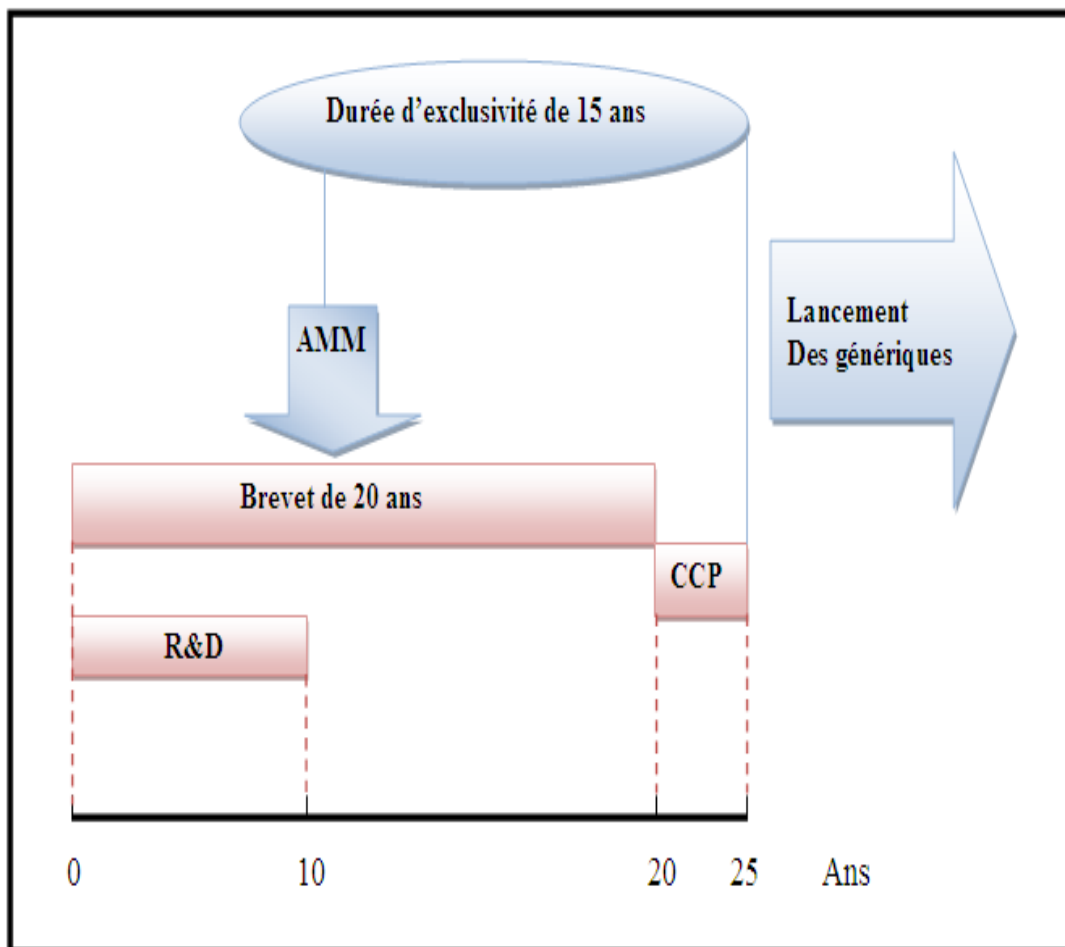
***2^{ème} cas:** le médicament dont le ou les constituants sont connus et dont l'usage thérapeutique est bien établi avec des niveaux de sécurité et d'efficacité acceptables. Sa connaissance doit être étayée par un dossier bibliographique détaillé notamment sur le plan toxicologique. Le dossier ainsi déposé est dit: *dossier du médicament d'usage médical bien établi*

***3^{ème} cas:** le médicament «essentiellement similaire» à un médicament enregistré dans la communauté, avec un dossier complet, et sur le marché

depuis plus de 10 ans (à compter de la première date d'AMM) en ce qui concerne la Belgique, l'Allemagne, l'Italie, la grande Bretagne ou les Pays Bas (pour les produits issus de la biotechnologie ou de haute technologie le délai est fixé à dix ans au sens de la directive 87/22/CEE), l'étude du nouveau médicament se fera sur un dossier prouvant l'équivalence. Dans les autres états membres, le délai est plus de 6 ans (parfois porté à 10 ans quand l'un des états le décide). Le but de cette mesure de protection des médicaments de la haute technologie est de permettre aux firmes innovatrices d'amortir leurs frais de recherche. Mais en pratique, le problème ne se pose pas car d'une part ces catégories de médicament sont brevetables par excellence, et d'autre part ils ne sont pas faciles à reproduire technologiquement (voir ci-dessous). Cette mesure reste donc applicable pour les médicaments conventionnels.

• **Molécule mère brevetée:**

D'un point de vue juridique, la copie ne peut être envisagée qu'à l'expiration des brevets couvrant le produit original. La durée accordée par le brevet, selon l'article 63 de la convention de Munich et les dispositions de l'accord du GATT sur les ADPIC, est de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande du brevet (23). La période investie dans la recherche sur la molécule peut être longue de sorte qu'il ne reste en moyenne que 10 ans d'exploitation commerciale à compter de la première date d'AMM. Comme il s'est avéré que cette durée est insuffisante pour l'amortissement des frais de recherche, les autorités européennes ont opté (règlement CCP Européen du 18 juin 92) pour une protection supplémentaire appelée «Certificat Complémentaire de Protection» (CCP) prolongeant la durée maximale de 5 ans.



***Schéma (1) : protection d'une molécule innovée et la genèse d'un générique
(R&D : recherche et développement, CCP : certificat complémentaire de protection)***

La demande du certificat doit être déposée dans un délai de six mois à compter de la première date d'AMM (27). La France est le premier pays en Europe à octroyer ce type de certificat (loi du 25-06-1990 publiée dans le J.O. du 27-06-90) après les États-Unis en 1984(14). Ainsi en Europe, comme le montre le *schéma 1*, la durée maximale du monopole commercial est passé à 15 ans (brevet et CCP) à compter de la première date d'obtention de la première AMM (14 ; 73).

1-2- dossier d'AMM:

Pour l'obtention de l'AMM, les spécialités dites «similaires» sont soumises à un dossier simplifié. Les données à fournir dans ce dossier ne seront qu'une reproduction des données du dossier du produit initial. C'est pour cela que le dossier d'enregistrement est dit «allégé» par opposition au médicament nouveau (d'innovation) qui nécessite un dossier complet.

La directive 87/22/CEE définit le cadre de cet allègement et la composition du dossier d'AMM que les experts doivent valider.

Par contre si la spécialité diffère peu ou trop de l'original, des justifications complémentaires concernant cette différence devront être fournies pour l'octroi de l'AMM. C'est le cas des copies non similaires qui présentent d'autres caractéristiques sur le produit (dosage, forme galénique, excipients, indications...).

Tableau (1): tableau comparatif du dossier d'AMM du médicament générique avec celui de l'original en Europe.

Partie du dossier	Médicament de référence	Médicament essentiellement similaire
I-A	Données administratives	Idem (peuvent être résumées)
I-B	Résumé sur les caractéristiques du produit (RCP)	Idem+ informations sur l'étude de bioéquivalence
I-C	Rapports d'experts sur: <ul style="list-style-type: none"> • la documentation chimique, pharmaceutique et biologique • la documentation toxicologique et pharmacologique • la documentation clinique 	Idem
II	Documentation chimique, biologique et pharmaceutique	Documentation complète avec si nécessaire la cinétique de dissolution in vitro comparée avec le médicament de référence
III	Résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques	Bibliographie importante sur les essais toxicologiques et pharmacologiques basée sur les études effectuées par le laboratoire du médicament de référence
IV	Résultats des essais cliniques	Bibliographie importante sur les essais clinique basée sur les études effectuées par le laboratoire du médicament de référence. La documentation sur l'étude de bioéquivalence avec le rapport d'experts sur l'interprétation des résultats ou le rapport justifiant l'exonération de l'étude.

1-2-1- composition du dossier «allégé»:

Le dossier d'AMM du «médicament essentiellement similaire» est allégé par référence au médicament original. Le code de la santé publique exige des laboratoires génériques de démontrer (73):

- **l'équivalence avec le produit original** des caractéristiques chimiques, biologiques et pharmaceutiques ainsi que des données de résultats toxicopharmacologiques et cliniques. Toutefois le demandeur n'a pas à refaire les essais, il lui suffit d'apporter une bibliographie détaillée et suffisante. Cette bibliographie doit démontrer l'innocuité du principe actif et des excipients rentrant dans la formulation du médicament générique. C'est ce qui rend le dossier allégé, ce dossier étant fourni avec une validation de trois rapports d'experts.
- **l'équivalence thérapeutique avec le produit original** par une étude de bioéquivalence chez l'homme. Les résultats de l'étude de bioéquivalence doivent être détaillés et validés par trois experts différents.
- **La qualité sûre d'un générique:** le but d'un visa qui doit être attribué à un générique, est de répondre à des qualités identiques à celles du produit original. Les autorités exigent des laboratoires génériqueurs de reproduire les mêmes propriétés chimiques, biologiques et pharmaceutiques que le médicament de référence (32 ; 60 ; 73)

***Les propriétés physico-chimiques** sont exigées dans la partie 2 du dossier d'AMM. Comme tout médicament, le générique doit satisfaire aux exigences suivantes:

▪ **Pour la substance active: pureté, stabilité, uniformité, solubilité (32):**

- *la pureté*: le génériqueur doit obtenir un produit dépourvu d'impuretés de la même manière que pour le produit original. Pour cela, le génériqueur doit connaître les impuretés éventuelles et les limites des essais d'impuretés sur le principe actif.

- *la solubilité*: le fabricant du générique doit assurer les mêmes conditions de stabilité contre un effet de la lumière, de la chaleur, de l'humidité, ou de l'oxygène s'il existe. Il faut aussi assurer la stabilité et la compatibilité du médicament générique avec le matériel de conditionnement.

- *l'uniformité*: elle doit être obtenue pour tous les principes actifs qui composent les produits finis comme elle l'est pour les originaux.

- *la désintégration et la dissolution*: les essais de dissolution in vitro sont toujours nécessaires pour l'AMM, c'est par l'intermédiaire de ces essais que le génériqueur montre qu'il a abouti à une forme galénique qui ne change pas la solubilité du principe actif déjà établie pour la forme galénique du produit original. Ayant obtenu dans les essais des résultats comparables à ceux du produit original, le génériqueur peut espérer une bioéquivalence de sa forme galénique avec le produit original jusqu'à preuve du contraire (par les résultats des essais in vivo).

En outre, il est important de signaler que pour les formes orales solides, obtenir des résultats comparables aux formes originales est un défi pour les galénistes.

Pourtant, ces exigences concernant les propriétés physiques et chimiques des produits génériques restent faciles en vue de l'AMM.

- **Pour l'excipient:** les excipients sont des substances chimiques neutres dans lesquelles on incorpore un principe actif pour permettre sa mise en forme galénique. Si le génériqueur change l'excipient, il faudra démontrer la sécurité et l'innocuité de ce changement sur un plan toxicologique et pharmacologique (73). Il est demandé que les excipients utilisés soient bien connus et largement utilisés. Mais certains excipients sont dits à effet notoire, c'est-à-dire qu'ils sont contre indiqués ou peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certains patients. Selon la réglementation européenne, tous les excipients doivent être mentionnés dans la notice décrivant la spécialité, lorsqu'il s'agit de médicaments injectables, de collyres ou de médicaments topiques. En revanche, concernant les médicaments administrés par voie orale, la mention de tous les excipients n'est pas obligatoire, sauf ceux à effet notoire. Le répertoire des médicaments génériques Français datant du 20 juin 2000 présente en annexe 2 une liste d'excipients à effet notoire. Parmi ces derniers on rencontre l'amidon de blé, contre indiqué chez les personnes atteintes de maladie cœliaque; le fructose, le lactose, le saccharose, sont contre indiqué chez les personnes intolérantes à l'un de ces sucres; les sulfites pouvant provoquer des réactions allergiques, voire des symptômes anaphylactiques.

***Établissement de fabrication et procédé de fabrication:** le fabricant est obligé d'appliquer pour son produit générique les mêmes normes spécifiées dans l'AMM pour le médicament original (32). Donc le génériqueur doit apporter dans le dossier de qualité des données montrant que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des équipements de fabrication sophistiqués, est approprié et

produira constamment un médicament de qualité identique au produit original. En effet, du procédé de fabrication dépend la présence ou l'absence d'impuretés qui peuvent mettre en cause le niveau d'innocuité globale du produit fini. Il n'y a pas de doute qu'un équipement non fiable peut laisser des résidus affectant au moins la solubilité du produit fini.

En général, l'assurance qualité doit inclure les bonnes pratiques de fabrication (BPF) (60): lorsqu'une AMM est accordée à un générique, il doit être vérifié, comme pour tout médicament, que le site d'entreprise qui en assure la fabrication a bien été autorisé à cet effet, qu'il applique les bonnes pratiques mentionnées au guide des BPF en vigueur établi par la directive 91/356 CEE, qu'il a été autorisé pour la forme pharmaceutique de ce médicament et qu'il s'y exerce bien les activités autorisées.

Les exigences fondamentales de BPF que l'entreprise doit respecter incluent des installations adéquates, du personnel qualifié, des procédures agréées et disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle d'analyses des matières premières, des articles de conditionnement des produits, une surveillance des paramètres de l'environnement et des méthodes de contrôle validées.

La nécessité d'établir un dossier de lot, c'est-à-dire un document officiel, obligatoire, écrit et signé, qui trace l'histoire et la réalité de chaque fabrication, qui comprend les dates et les heures, les noms des responsables, le relevé des contrôles et les initiales de chaque opérateur.

***Origine du principe actif:** le principe actif doit être issu d'une matière première ayant fait l'objet d'une connaissance approfondie de son origine, pour extrapoler au médicament générique les résultats toxicologiques obtenus par la

société mère et avoir la certitude que le principe actif obtenu est de même qualité que celui de l'innovateur (60). L'approvisionnement du laboratoire génériqueur en fournitures de la société mère auprès d'un fournisseur de réputation constitue une garantie de sécurité et d'efficacité du principe actif. Aussi, pour les autres fournisseurs, il faut respecter les conditions de synthèse chimique ou d'extraction du principe actif, qui sont connues pour le médicament original, afin d'éviter les impuretés et/ou les altérations des propriétés physico-chimiques. De même, une faible variation de température ou de pH ne doit pas être sous estimée, car elle peut modifier la solubilité du principe actif obtenu (72).

***Respecter les bonnes pratiques cliniques (BPC) dans les essais de biodisponibilité du produit fini chez l'homme:** la réponse à la qualité est la manière dont est justifiée la bioéquivalence pour conclure à la biodisponibilité, à savoir la reproductibilité des méthodes utilisées, le nombre et la qualité des sujets, les conditions d'utilisation du produit en investigation et du médicament de référence, l'identité des courbes de bioéquivalence, le temps du prélèvement, les vérifications de l'inspecteur...(60).

***Inspection lors de l'examen de lot:** l'inspecteur en pharmacie doit vérifier qu'aucun lot du produit n'a été libéré avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences du dossier de l'AMM. L'inspecteur doit vérifier l'exactitude des contrôles de routine sur le site de production relatifs aux propriétés physiques et mécaniques (forme cristalline, degré de pureté...) du principe actif, qu'ils s'agissent des contrôles en cours de fabrication ou des contrôles sur le produit fini, par exemple pour les formes orales solides

(homogénéité du mélange, humidité résiduelle, fluidité du grain, essai de dureté, essai de masse, temps de désagrégation, vitesse de dissolution) (60).

Le contrôle peut aussi se faire par la recherche d'autres informations comme par exemple les données originales des cahiers des laboratoires et par des prélèvements et des analyses afin de vérifier que le produit répond aux spécificités. L'inspecteur doit s'assurer que le produit en investigation dans l'étude de bioéquivalence est bien celui qui est soumis à l'autorisation (60).

1-2-2- limites du dossier «allégé»:

Le dossier ne peut pas être allégé pour les versions de copies suivantes (19 ; 32 ; 73)

- Une version avec une amélioration de la forme galénique: «le générique plus» pour obtenir une amélioration de la biodisponibilité, une amélioration de l'efficacité, de la tolérance, etc. Évidemment, ce nouveau médicament proposé ne peut être exonéré des études toxicopharmacologiques et cliniques: toute amélioration impose un dossier complet (19 ; 73).
- Une version avec amélioration du dosage, augmentera forcément la biodisponibilité (19 ; 73). En Grande-Bretagne, les génériques des inhibiteurs calciques qui diffèrent des médicaments de références par le dosage, ont été supprimés du marché anglais à l'exception des préparations locales dont la qualité absorbée ne fait pas varier l'effet thérapeutique (ex: inhalers, collyres). Les doses substitutives sont acceptées à condition qu'elles ne modifient pas la tolérance (32).

- Une version avec extension des indications thérapeutiques: le laboratoire doit justifier ces nouvelles indications par la réalisation des essais cliniques (73). En France, le décret du 14 Mars 1997 stipule que toute spécialité contenant le même principe actif sous les mêmes formes et les mêmes présentations, et n'ayant pas donné lieu à des essais cliniques complémentaires est considérée comme générique de la spécialité de référence (54).
- Une version pour les formes galéniques à libération modifiée qui ne possède pas de normes pour une étude de bioéquivalence (ex: forme à libération prolongée: FLP). Ainsi, les versions génériques de théophylline LP ont été supprimées du marché anglais (32). Selon CAULIN.C, une nouvelle forme peut ne pas être strictement bioéquivalente à la forme initiale, par exemple dans le cas de la forme retard, l'appréciation de la non identité pharmacocinétique impose un jugement d'expert (19). Ce genre de nouveau médicament proposé pose parfois une difficulté pratique pour les experts (19). S'il est admis que les biodisponibilités sont différentes, la nouvelle demande sort du cadre de la procédure générique, un dossier complet doit être établi.
- Une version pour les dispositifs transdermiques (les patches): les biodisponibilités sont souvent différentes (19).
- Les versions avec changement de l'excipient: si l'excipient du principe actif utilisé diffère, il faudra démontrer que ce changement n'altère pas la toxicité ni les propriétés pharmacologiques du produit (73). Par exemple, pour les formes topiques qui changent d'excipient, la biodisponibilité est souvent différente, le dossier doit être complet (19).

- Les associations multiples sont considérées comme des produits uniques (73).
- Les produits biologiques, les hormones peptidiques ne sont pas généricables vu la complexité des structures conformationnelles de leurs protéines. La difficulté de reproduire ces structures impose la réalisation des essais cliniques (19).
- Les produits issus de la biotechnologie sont très difficiles à générer: la difficulté est liée à la variabilité des méthodes techniques de leur production. Par ailleurs, leur développement nécessite une connaissance et une maîtrise parfaite de chaque stade de la fabrication. Donc, on ne peut pas parler de «générique» (19 ; 60).

Dans les conditions citées précédemment, le dossier ne pourra pas être allégé, car pour les responsables d'AMM le dossier doit reprendre avec certitude l'égalité des caractéristiques pharmaceutiques et thérapeutiques du produit copié avec le produit de référence. Une telle égalité n'est claire que pour les produits contenant les mêmes principes actifs, aux mêmes dosages et sous la même forme galénique. Dans les cas contraires, les produits avec d'autres nouvelles revendications comme les génériques plus, les formes LP, les formes avec autre indication..., doivent être justifiés par un dossier complet et selon les protocoles d'essai en vigueur dans la CEE (73).

2- Procédure d'enregistrement aux USA:

Aux Etats-Unis, l'enregistrement pour une copie de spécialité est soumis à la FDA. La procédure actuellement en vigueur est spécifiée ANDA (Abreviated

New Drug Application) au lieu de NDA (Abreviated New Drug) qui est spécifique pour les nouveaux produits. Les règlements et les pratiques requis pour la procédure ANDA sont ceux apportés par la loi de 1984 de Waxman intitulée «Drug price competition and patent term restoration act» (26). Par rapport aux règlements précédents, cette loi a facilité la procédure ANDA (9 ; 15 ; 18).

2-1- demande d'AMM:

Grâce à la loi de 1984 de Waxman, la procédure ANDA a été réduite en temps et en coût (9 ; 15). Les textes de cette loi parlent de produit «équivalent thérapeutique» pour dire le médicament générique. Elles en précisent la définition et établissent les conditions d'admission de son dossier d'AMM.

2-1-1- objet de l'enregistrement par ANDA: équivalent thérapeutique
(Voir définition page 10.....)

2-1-2- conditions de la procédure ANDA:

a- Molécule mère non brevetée:

La procédure ANDA n'est valable que pour les génériques de médicaments mis sur le marché de 1938 à 1962 car ces médicaments ont été tous révisés, selon l'amendement de 1962; sur le plan de la tolérance et surtout de l'efficacité. Ils sont inscrits dans la monographie de la pharmacopée américaine « livre orange ou orange book » (18).

b- Molécule mère brevetée:

La loi de 1984 accorde un brevet de 17 ans pour les médicaments nouveaux (26). Comme le NDA peut tarder à compléter le dossier (temps pour la recherche), cette loi accorde, et pour la première fois aux États-Unis, une prolongation de la durée de brevet de 5 ans. Mais l'amendement de 1995, en vue de l'harmonisation avec les lois et les normes établies par le GATT portant sur le droit de propriété intellectuelle, a établi une durée de brevet de 20 ans à partir de la date de dépôt de NDA. C'est le cas de tous les médicaments actuels et issus de la haute technologie et/ou de la biotechnologie. Juridiquement, la molécule mère devient «généricable» une fois écoulés les délais de protection. Indépendamment du brevet, les médicaments mis sur le marché avant 1962 et qui ont été validés par la commission DESI à l'issue de la révision sont aussi généricables (18).

2-2- le dossier d'AMM:

Avant 1984, même pour les copies de spécialités, l'approbation des génériques requérait une procédure NDA exigeant un dossier complet «Full filling» pour le générique. Le demandeur devait refaire les mêmes essais et études qui avaient été conduits pour la spécialité leader. Mais grâce à la loi de 1984, la procédure ANDA est simplifiée car elle dispense le demandeur du dossier complet (18 ; 74).

2-2-1- composition du dossier d'ANDA ou du dossier «allégé»:

Le dossier de ANDA «allégé» exige de:

a- démontrer l'équivalence thérapeutique

Deux produits sont dits thérapeutiquement équivalents lorsqu'ils peuvent être utilisés indifféremment, dans les conditions spécifiées dans l'usage, pour obtenir le même effet thérapeutique (15 ; 18 ; 51). Pour la FDA, il suffit de démontrer l'équivalence avec le produit original ayant obtenu une NDA par les tests de bioéquivalence (18 ; 25 ; 53).

L'équivalence thérapeutique pourra être facilement obtenue pour les médicaments génériques qui apportent intégralement la même formulation que le médicament de référence : «classe des équivalents thérapeutiques». D'autres génériques peuvent prouver leur bioéquivalence avec leurs médicaments de références même s'ils changent de formulation: génériques équivalents; «classe des alternatives pharmaceutiques». La liste des critères de bioéquivalence à respecter impérativement est définie en détail dans ce livre orange «orange book» (15 ; 51 ; 53).

b- prouver l'équivalence de qualité

Depuis 1962, l'approbation de la qualité est soumise à la commission DESI. La FDA ne peut conclure à l'ANDA que si la DESI prouve que le médicament générique satisfait les qualités d'efficacité et de sécurité. Le génériqueur doit dans ce cas déposer un dossier détaillé contenant toutes les caractéristiques d'un

bon produit fini et respectant les normes établies pour son site de fabrication, son élaboration et son conditionnement (18).

c- molécule mère à marge thérapeutique étroite

La vigilance s'impose est d'avantage pour les versions génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) (15 ; 41). Les standards de qualité à respecter sont définis dans le USP (United State Pharmacopoeia) (9 ; 15).

2-2-2- limites du dossier allégé: règlements sur l'excipient du générique:

Les changements des excipients doivent prouver qu'ils ne peuvent influencer la qualité du générique. Pour les formes topiques, le rôle de l'excipient est déterminant. Pour juger la qualité des excipients, la loi aux USA exige de prouver, par référence au guide des substances inactives (Inactive Ingredient Guide: IIG établi par le centre d'évaluation de médicament), que les différences qualitatives ou quantitatives des excipients, par rapport à ce qui est dans le RLD (Reference Liste of Drug), n'affectent pas la tolérance et ne modifient pas l'efficacité du générique proposé. En général, pour le générique qui a la même voie d'administration que le médicament de référence, une différence quantitative même importante ne semble pas modifier l'équivalence de qualité et d'efficacité. Cette différence quantitative importante est limitée à 5% c'est-à-dire que la différence entre la concentration de l'excipient dans le RLD et celle dans le générique proposé pour la même voie ne doit pas dépasser 5%.

Pour un générique l'ANDA peut être refusée si:

- L'excipient n'est pas approuvé au préalable dans une NDA ou une ANDA pour la même voie d'administration.
- L'excipient est qualitativement différent de ce qui est dans le RLD.
- L'excipient excède la concentration maximale approuvée pour cette voie d'administration (locale) dans le IIG (18).

3- Réglementation au Maroc:

La lettre circulaire 48/DMP/00, qui régie les autorisations de débit des spécialités pharmaceutiques (ADSP), fait référence à deux types de médicaments (20) :

- Les médicaments «sous licence» (ou nouveaux produits sous licence), qui représentent selon l'AMIP 90% de l'arsenal pharmaceutique marocain. La majorité de ces médicaments sont fabriqués au Maroc (50).
- Les nouvelles spécialités pharmaceutiques sous licence peuvent être des médicaments originaux ou des médicaments génériques.
- Les médicaments locaux (ou nouveau produits génériques) qui représentent 10%, sont des copies de spécialités issues du développement de l'industrie locale à partir de molécules connues (50).

3-1-Autorisation de Débit d'une Spécialité Pharmaceutique (ADSP) ou AMM:

D'un point de vue juridique, toute spécialité pharmaceutique (article L-601 du CSP) doit obtenir une ADSP avant sa commercialisation. La procédure d'ADSP (20) exige un dossier complet répondant à un ensemble d'essais, d'études et de contrôles effectués sur sa composition, à la base des dossiers d'expertises, et complétés par des études bibliographiques. Ainsi on distingue (45):

- Les spécialités déjà autorisées dans un pays étranger et dont le titulaire est d'accord pour la licence de fabrication ou d'importation au Maroc et qui sont reconnues par les autorités comme des médicaments sous licence. Elles doivent être enregistrées avec un dossier incluant l'AMM du pays d'origine.
- Les spécialités d'origine locale que la lettre (C48) dénomme des génériques sans en donner la définition, mais précise qu'il s'agit de médicaments qui présentent un ou des principes actifs seuls ou associés et des excipients qui sont connus. Ce sont des médicaments qui revendiquent un usage médical différent du ou des premiers.

La procédure d'enregistrement est différente selon qu'il s'agit de l'une ou de l'autre spécialité c'est-à-dire «un médicament sous licence» ou «un générique». Elle définit pour chaque type de spécialité les exigences à accomplir pour l'approbation du dossier.

Nous procédons à une analyse brève de cette lettre régissant l'ADSP qui est accordée pour une période de cinq ans, renouvelable sur simple demande au

ministère de la santé, trois mois avant la date d'expiration de l'ADSP en cours (article L-601 du CSP).

a- Médicaments sous licence:

Pour obtenir l'enregistrement «d'un médicament sous licence», la présentation de l'AMM du pays d'origine est obligatoire. En fait, c'est la base pour la commission de visa pour examiner le dossier afin qu'elle puisse vérifier que le second demandeur (le licencié) a rigoureusement abouti aux mêmes exigences que celle du produit à l'étranger. Donc, pour être visé par les autorités, le médicament à enregistrer doit correspondre à l'identité chimique et thérapeutique du médicament à l'étranger qu'il soit de référence ou générique.

Le dossier d'ADSP doit prouver l'équivalence du médicament avec celui du pourvoyeur de licence, ce qui signifie qu'il doit répondre, notamment, aux mêmes caractéristiques chimiques, biologiques et pharmaceutiques.

Pour ce qui est des essais cliniques, pharmacologiques et toxicologiques, le licencié n'est pas obligé de les refaire puisqu'il sont initialement faits et établis par le pourvoyeur de la licence. Le demandeur doit tout simplement apporter une synthèse bibliographique suffisante et expertisée. C'est pour cette raison que le dossier est jugé «allégé».

Cependant, le licencié est amené à faire des essais de biodisponibilité comparés in vitro des deux produits (produit sous licence et le produit étranger) dans les mêmes conditions d'expérimentation, afin de démontrer l'équivalence de l'efficacité et de la qualité du médicament sous licence avec celles du médicament à l'étranger. Seuls ces tests in vitro dont les résultats sont fournis

avec un rapport d'experts sont exigés par le ministère de la santé pour l'étude de la bioéquivalence.

Évidemment, le dossier doit aussi informer sur l'origine et la provenance des matières premières et sur la description détaillée de toutes les étapes de fabrication de la spécialité.

Le dossier d'expertise comprend:

- Expertise analytique: dossier technique incluant fabrication et contrôle.
- Expertise toxicologique pharmacologique.
- Biodisponibilité in vitro.
- Expertise clinique.

b- Médicaments génériques:

Il s'agit de spécialités utilisant un ou des composants connus. Comme ces médicaments sont de nouvelles formes pharmaceutiques, il est nécessaire de constituer un dossier détaillé pour l'obtention de l'ADSP. La composition de ce dossier, exigée pour tout médicament nouveau, est donnée par les directives de la même lettre ministérielle. Toutefois, le demandeur d'ADSP doit démontrer, par une étude bibliographique détaillée et expertisée, l'innocuité et l'efficacité du médicament et de ses composants. Il n'est pas tenu de fournir les résultats de tous les essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques sauf pour les études de tolérance et d'innocuité au point d'injection et pour les études de biodisponibilité in vitro.

Le dossier ne doit pas se baser sur le fait que la spécialité est déjà connue, au contraire il doit apporter une description particulièrement détaillée. En fait, les informations servant à élaborer les dossiers chimiques, biologiques et pharmaceutiques doivent être très poussées afin de permettre une étude approfondie de la nouvelle forme pharmaceutique. Malgré l'absence d'un dossier d'ADSP de référence, l'analyse de l'information sur le médicament pourra se faire efficacement en se référant à un médicament ayant les mêmes constituants et ancien sur le marché. Le dossier doit être examiné par la commission de visa. En effet, ce médicament qui sert de référence est un médicament pour lequel le ou les composants sont d'effets connus et bien établis et son efficacité et sa sécurité sont reconnues. Pourtant, l'analyse demeure délicate, le moindre doute fait refuser le visa. Au cas contraire la commission de visa donne un visa de principe, puis la direction du médicament et de la pharmacie (DMP) effectue un deuxième examen pour accorder le visa effectif.

Les différents dossiers doivent aussi fournir des résultats concernant l'innocuité au point d'injection pour les formes injectables et au point d'application pour les formes locales. Aussi sont fournis des études de biodisponibilité, en l'occurrence in vivo, démontrant que l'efficacité est obtenue avec des niveaux de sécurité garantis. Il est capital de justifier que l'usage d'un nouvel excipient est autorisé et de démontrer qu'il n'est pas susceptible de modifier l'efficacité ou la tolérance du médicament.

Enfin, le dossier doit renseigner sur l'origine et la provenance du principe actif, et également, comme pour tout médicament de décrire suffisamment toutes les étapes de fabrication afin de mieux vérifier et contrôler le bon déroulement de l'élaboration du produit.

Le dossier du médicament générique au Maroc requiert:

- le dossier fabricant,
- le dossier d'expertise (signé et paraphé par l'expert),
- le dossier pharmaceutique (documentation et rapport d'expert),
- toxicopharmacologique (revue bibliographique),
- clinique (revue bibliographique),
- et l'étude de biodisponibilité.

La fiche signalétique du médicament générique doit comporter la dénomination spéciale qui peut être soit un nom de fantaisie soit un nom commun scientifique suivi du nom de fabricant ou de sa marque (en tout état de cause le nom doit être choisi de façon à éviter toute confusion, avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité et les propriétés de la spécialité), le RCP, la durée de stabilité et les conditions de conservation, l'indication des lieux de fabrication, de contrôle et de distribution. Le requérant n'est pas fabricant, il doit indiquer les modalités contractuelles qui le lient au fabricant notamment les garanties de fabrication du médicament. En ce qui concerne les spécialités déjà admises à la vente dans des pays étrangers, le requérant doit présenter une attestation délivrée par les autorités compétentes du pays d'origine précisant que le fabricant est autorisé dans son pays à produire les spécialités pharmaceutiques, que la spécialité proposée est admise et utilisée dans ce pays et que son intérêt thérapeutique et économique a été démontré.

VI- Cas particulier: les biomédicaments et les biosimilaires

1- biomédicament

Selon l'article L. 5121-1 modifié du code de la santé publique Française se référant au droit communautaire dans le domaine du médicament, le médicament biologique se définit comme « tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (38).

2- biosimilaires

Selon l'article L. 5121-1 modifié du code de la santé publique Française se référant au droit communautaire dans le domaine du médicament, le médicament biologique similaire est défini par « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire.»

Deux décennies après la mise sur le marché communautaire des premiers médicaments produits par des moyens biotechnologiques (par opposition aux produits pharmaceutiques « normaux »), plusieurs de ces brevets arrivent

maintenant à expiration. En d'autres termes, les premiers médicaments «biogénériques» — appelés médicaments biosimilaires en Europe — commencent à arriver sur le marché pharmaceutique. La Commission européenne soutient cette évolution, étant donné que les procédés biosimilaires sont moins coûteux tout en étant sûrs et efficaces (comme les médicaments biotechnologiques originaux).

Les médicaments biosimilaires présentent de nouvelles opportunités, tant pour l'expansion de l'industrie générique que pour le contrôle des dépenses de santé. Néanmoins, ces produits complexes doivent se conformer aux mêmes normes rigoureuses de qualité, de sécurité et d'efficacité que tout autre médicament, dans l'intérêt des patients.

Les substances innovatrices bénéficient d'une période type d'exclusivité commerciale qui peut durer 25 ans en vertu du droit des brevets. En outre, les essais et les tests nécessaires à leur autorisation comme médicament sont couverts par une période de protection des données qui peut atteindre, aux termes de la législation pharmaceutique, jusqu'à 11 ans à partir de la date d'autorisation du médicament. À l'issue de ces périodes, d'autres entreprises ont la possibilité d'accéder au marché avec des produits génériques ou, à partir d'aujourd'hui, des produits biosimilaires.

Du fait de la taille de ces structures moléculaires, les tests de ces médicaments biologiques doivent être extrêmement rigoureux pour examiner entre autres d'éventuels rejets par le corps, si par exemple ils ne provoquent pas d'anticorps ou d'inhibiteurs. Ce problème est bien connu dans le traitement de l'hémophilie.

Aussi ne peuvent-ils être considérés et réglementés de la même manière que les génériques. En outre, les produits biosimilaires ne sont pas faciles à produire, au même titre que d'autres médicaments biotechnologiques, et sont sensibles aux modifications de fabrication. Un cadre spécifique a dû être mis en place pour réglementer ces produits.

Depuis l'adoption de la législation pharmaceutique révisée de l'UE en 2004, la Commission a travaillé activement à l'établissement d'un cadre réglementaire global permettant d'évaluer, d'autoriser et de suivre les produits biosimilaires.

En outre, l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) a élaboré des lignes directrices scientifiques sur les divers aspects de qualité pré-clinique et clinique qui sont spécifiques aux biosimilaires.

Ces dispositions spécifiques font partie intégrante du cadre législatif des produits pharmaceutiques et précisent comment établir scientifiquement la similarité biotechnologique entre la substance et un médicament innovateur, en tant que condition préalable à l'autorisation de mise sur le marché communautaire. À la différence des génériques, dont l'identité chimique doit être prouvée, la similarité biotechnologique est évaluée en fonction du résultat d'essais complémentaires, mis en place au cas par cas.

L'Union Européenne a été le premier marché occidental à formellement clarifier son processus d'approbation pour les produits biogénériques (38).

VII- Droit de substitution:

On entend par droit de substitution le droit accordé au pharmacien de remplacer un médicament prescrit, par un autre de la même famille et de la même classe thérapeutique sans recourir à l'autorisation du médecin prescripteur.(35)

Cette opération a pour but de résoudre les problèmes d'exécution des ordonnances en mettant en exergue le volet économique de facturation afin d'être en concordance avec les taux de remboursement des mutuelles et des assurances. Il s'agit avant tout d'une adaptation, où la responsabilité et la compétence de l'officinal seront mises à profit pour solutionner un aspect économique important du montage institutionnel de l'AMO pas nécessairement en sa faveur. En effet, la substitution baissera sans aucun doute le chiffre d'affaires des officines. La rémunération compensatrice de l'officinal devra être envisagée à juste titre dans la problématique, en dehors du principe acquis de sa marge bénéficiaire.

CHAPITRE 2 : BIOEQUIVALENCE

I- Biodisponibilité

1- Définition

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.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevée au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique:

- dégradation dans la lumière intestinale,
- métabolisme au niveau des entérocytes,
- **captage hépatique important au premier passage.** Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

Le facteur quantitatif (F) de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi:

- La **biodisponibilité absolue**: une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse (IV) puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.
- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

2- Profil de biodisponibilité

L'évaluation de la biodisponibilité à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps comprend la détermination de la concentration max (ou pic) plasmatique du médicament, le temps nécessaire pour atteindre ce pic et la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC pour « area under the concentration curve »).v.

Figure -1-

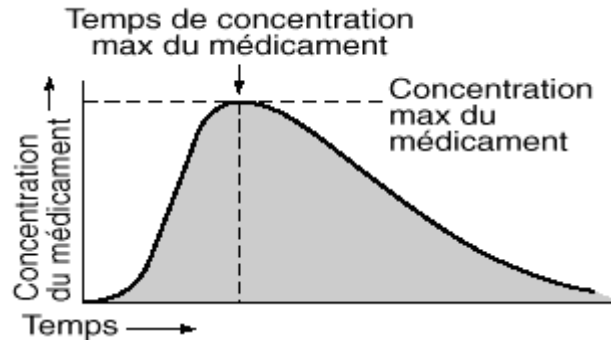


Figure-1- : *Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique (l'aire sous la courbe concentration plasmatique temps est grisée)*

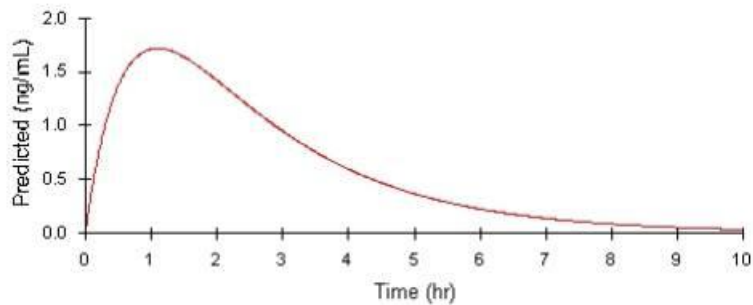
La concentration plasmatique d'un médicament augmente avec la vitesse et l'importance de son absorption ; le pic est atteint lorsqu'il y a égalité entre la vitesse d'élimination du médicament et sa vitesse d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique max peuvent être erronées, l'élimination du médicament commençant dès sa pénétration dans le courant sanguin. L'index général de la vitesse d'absorption utilisé le plus largement est le « temps de pic » ; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long. Cependant, le temps de pic ne représente souvent pas une bonne mesure statistique, parce que c'est un paramètre de type discret qui dépend de la fréquence à laquelle on prélève les échantillons de sang et, dans le cas de concentrations relativement plates à proximité du pic, de la reproductibilité du dosage biochimique.

La surface sous la courbe des concentrations (AUC) est le plus important des paramètres de biodisponibilité. Elle est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangé présente dans la circulation générale. Pour mesurer la courbe des concentrations avec précision, des prélèvements de sang fréquents sont nécessaires, en prélevant des échantillons pendant une durée

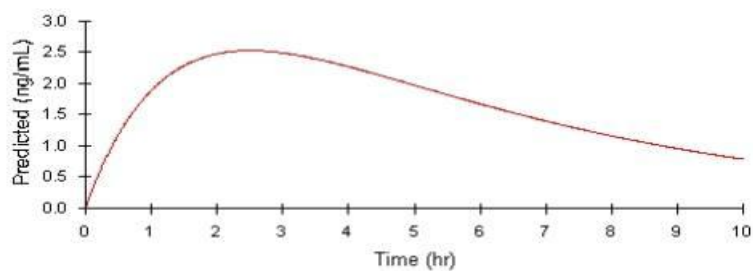
suffisante pour observer une élimination pratiquement complète. Les produits médicamenteux peuvent être considérés comme bioéquivalents en quantité et en vitesse d'absorption si leurs courbes de concentrations plasmatiques sont pour l'essentiel superposables. Deux préparations galéniques qui ont des AUC comparables mais des courbes concentrations plasmatiques-temps de forme différente, sont équivalentes sur l'importance de la biodisponibilité mais sont absorbées à des vitesses différentes.

Exemple: Comparaison des profils pharmacocinétiques de 2 médicaments

Médicament A



Médicament B



T max: plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)

C max: plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml).

3- Intérêt de la notion de la biodisponibilité

1. La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament «**générique**». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études est la survenue en 1972 en Angleterre d'intoxications digitaliques chez plusieurs patients liées une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.
2. Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30% mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol.

A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15% est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intra-veineuse: ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.

3. Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale: ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.

Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

Exemple: la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5% entre les individus. Si sa biodisponibilité est faible (10% en moyenne par exemple) elle peut alors passer de 10% à 15% = 50% d'augmentation relative.

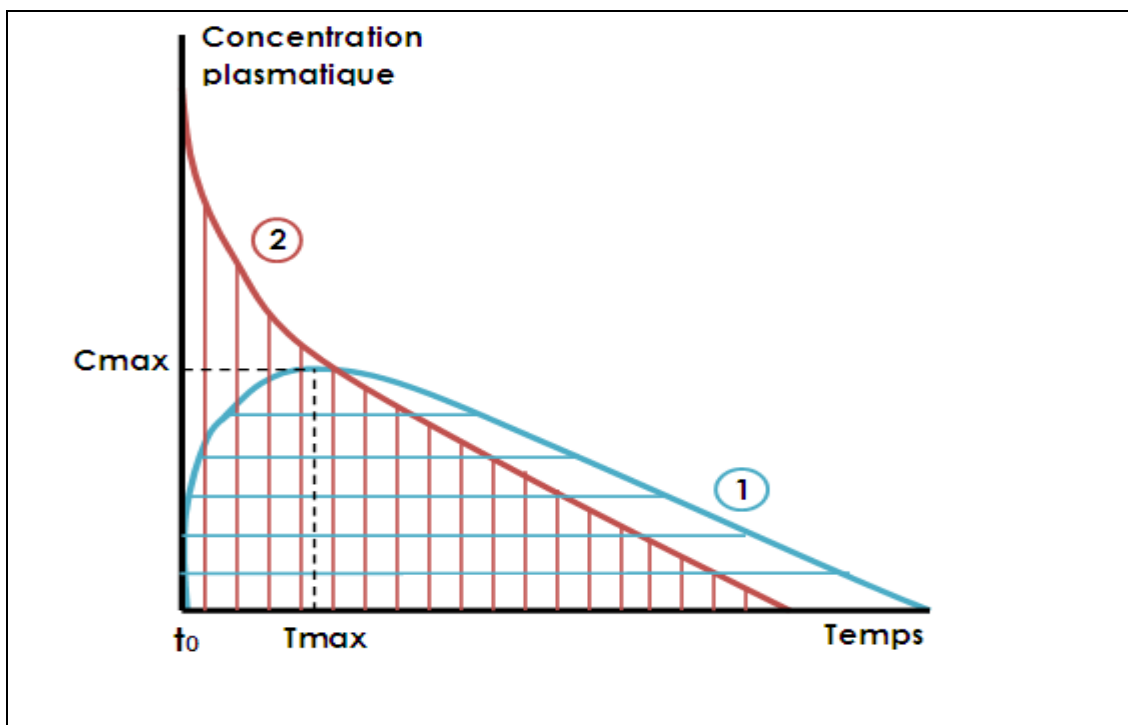
A l'inverse si sa biodisponibilité est forte (90% en moyenne par exemple), une variation de 5% aura beaucoup d'effet relatif.

4- Mesure de la biodisponibilité

En pratique, la fraction de médicament qui, après administration, atteint la circulation générale est déterminée de la manière suivante : on compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration par voie intraveineuse et par une autre voie d'administration (orale en général).

A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les aires sous la courbe (Area under the curve = AUC) pour les deux formes d'administration.

La courbe après administration IV décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination. Après administration per os (orale), la courbe est biphasique : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations. Le point où la concentration est maximale correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est résorbée et celle qui disparaît du plasma.



Courbe 1: Concentration plasmatique après prise orale. La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t_0 à t_{max} traduit la vitesse de résorption.

Courbe 2 : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose.

Le rapport de l'aire sous la courbe 2 per os sur l'aire sous la courbe 2 IV permet de calculer la biodisponibilité absolue

Dans cet exemple,

La biodisponibilité absolue de la forme orale est déterminée par le rapport : (AUC orale) / (AUC IV). De même, la biodisponibilité absolue d'une forme administrée par une autre voie sera déterminée par le rapport AUC « autre voie » / AUC IV.

N.B. La voie d'administration intra-artérielle permet à la totalité de la quantité administrée de se retrouver dans la circulation générale. Pour la voie intraveineuse, il existe une possibilité de premier effet de passage pulmonaire. Néanmoins pour des raisons pratiques évidentes, la voie IV est le plus souvent considérée comme la voie de référence.

La biodisponibilité relative permet de comparer, entre elles, plusieurs présentations galéniques d'un même médicament. Elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la solution injectable IV) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

N.B. Noter que la notion de biodisponibilité n'est pas équivalente à celle d'efficacité thérapeutique : en effet comme l'illustrent les courbes ci-dessous, trois formes galéniques d'un même médicament peuvent avoir la même biodisponibilité mais pas la même efficacité thérapeutique.

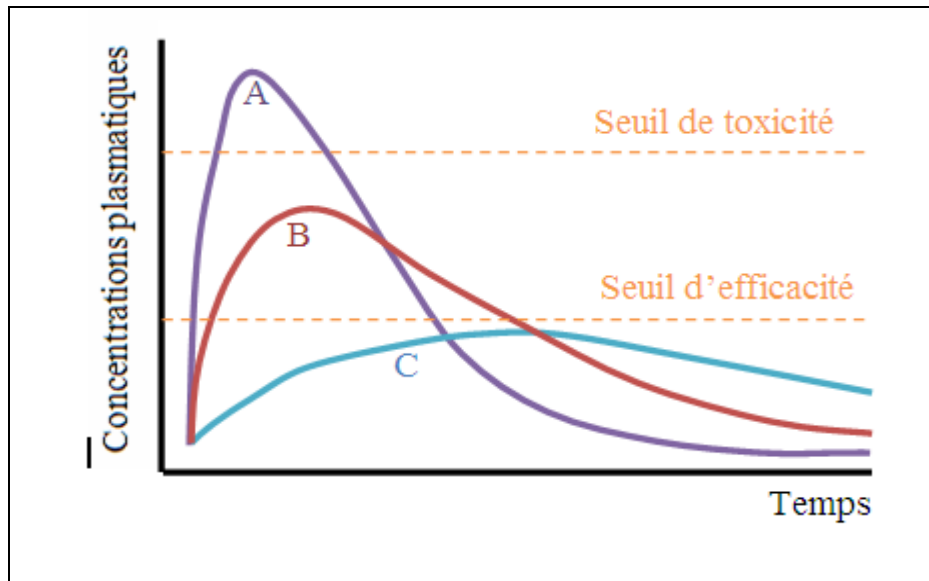


Figure-3-: Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament. Chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identique mais des vitesses de dissolution différentes.

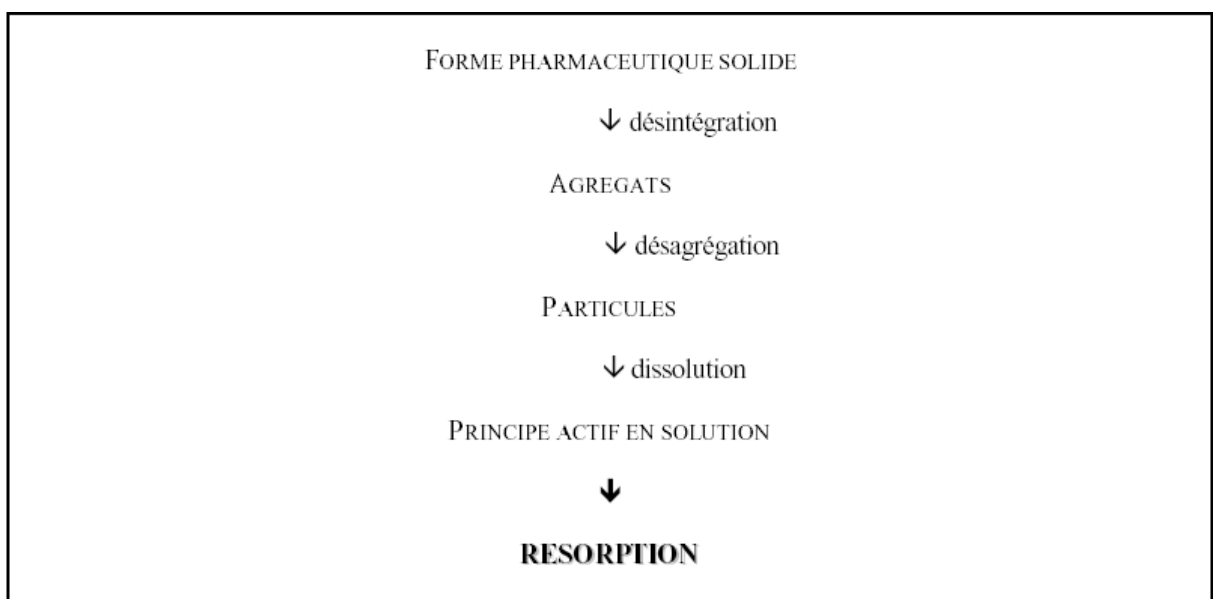
Plusieurs notions complémentaires et importantes doivent être envisagées : celle de vitesse de résorption et celles de seuil d'efficacité et de seuil de toxicité.

Dans l'exemple ci-dessus, la forme A a une résorption rapide et importante associée à des concentrations plasmatiques trop élevées qui sont susceptibles d'entraîner des effets toxiques alors que la forme C qui a une vitesse de résorption très lente n'atteindra jamais des concentrations plasmatiques efficaces.

L'intervalle entre les concentrations qui constituent le seuil efficace et les concentrations toxiques est défini comme l'intervalle thérapeutique (ou fourchette thérapeutique) Lorsque cet intervalle est quantifié par le rapport des concentrations toxiques/concentrations efficaces (par exemple dose toxique 50/DE50), on parle d'index thérapeutique (l'index thérapeutique est dit étroit si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques).

5- Les facteurs influençant la biodisponibilité

- **présentation galénique:** c'est à dire la forme sous laquelle se trouve le médicament (le principe actif + des excipients). Elle joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption : il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :



1. *forme à libération contrôlée* : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.
2. *forme à libération prolongée (LP)*,
3. *forme à libération retardée* : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac.

- *pH, pKA, log P, poids moléculaire :*

Ils interviennent dans la résorption digestive qui se fait généralement par diffusion passive.

- *métabolisme au niveau du tube digestif :*

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. C'est par exemple le cas des peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif : le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament ou prodrug) mais sa structure liposoluble permet le passage à travers les membranes de la muqueuse gastro-intestinale où il se trouvera partiellement métabolisé pour libérer un composé actif (moins liposoluble).

- *Inactivation au niveau du tube digestif: Exemples :*

1. Les tétracyclines forment un complexe insoluble avec des ions tels le calcium.
2. L'isoprotérénol perd son activité par sulfo-conjugaison au niveau des cellules digestives.
3. La pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique.

- ***Sécrétion gastrique***

La P-glycoprotéine présente au niveau apical de l'épithélium intestinal est impliquée dans la sécrétion de différents médicaments vers la lumière intestinale: digitoxine, digoxine, quinidines, méfloquine, ouabain, phénytoïne, érythromycine, acébutolol, cyclosporine, inhibiteurs de protéase où elle contribue à réduire la résorption mais aussi à augmenter l'élimination.

- ***Vidange gastrique***

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments.

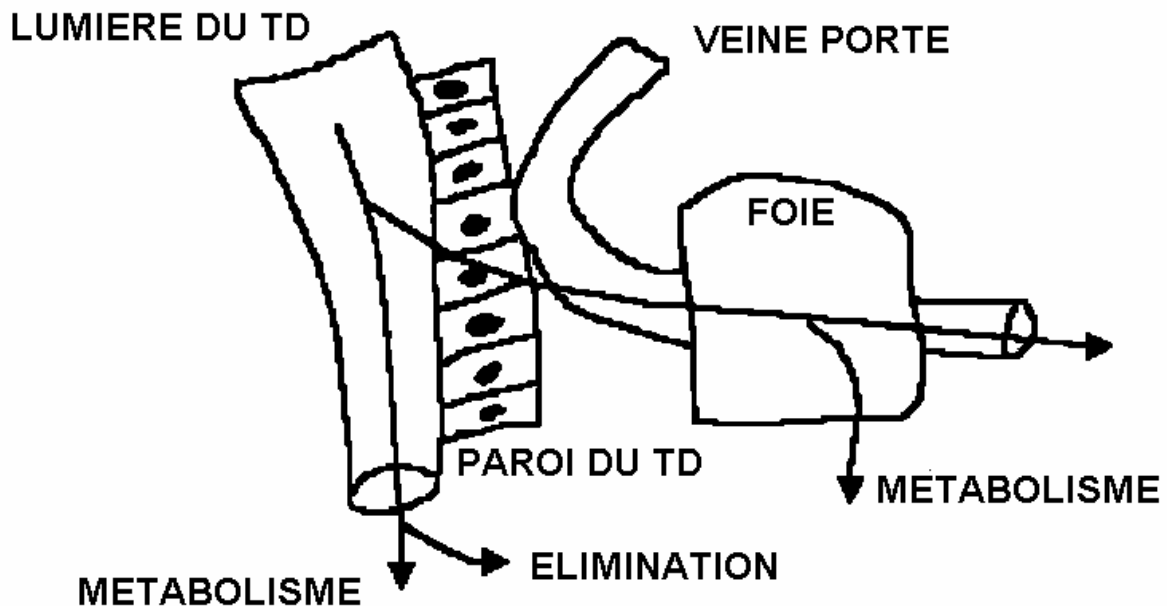
- ***Bol alimentaire***

La consommation d'aliments simultanément à l'ingestion de médicaments peut influencer le processus de résorption. En effet, la prise d'un repas entraîne des modifications physiologiques : augmentation du débit sanguin splanchnique, diminution de la vidange gastrique, stimulation de la sécrétion biliaire. Il est difficile d'établir des règles générales permettant de prévoir l'influence de la nourriture sur la résorption d'un médicament. D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac vide favorise la résorption. En revanche, il existe plusieurs exemples où la prise d'aliments favorise la résorption (par ex : griséofulvine).

- ***Effet de premier passage hépatique***

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé

(plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. Ce processus est appelé « effet de premier passage hépatique ».



N.B. :

- D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin), mais le foie est quantitativement le plus important. L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante du médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet de premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

- Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables : le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs, faisant ainsi de l'étape de premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique.

Exemple:

- les statines (par ex : simvastatine un inhibiteur de la HMG-CoA réductase) : la cible thérapeutique de ces hypolipémiants se trouve au niveau de l'hépatocyte. Ces substances sont administrées sous une forme «lactone» qui est bien résorbée au niveau digestif mais inactive. La transformation en forme hydroxylée, active, se fait essentiellement au niveau des hépatocytes. De plus, leur diffusion hors du foie est limitée par une forte liposolubilité associée à une forte extraction hépatique. Les métabolites étant éliminés par la bile.
- la trinitrine n'a pas d'effet thérapeutique si elle est administrée par voie orale en raison d'une forte liposolubilité favorisant un effet de premier passage hépatique élevé. Plusieurs possibilités permettent de contourner cette situation: administrations par voie sublinguale ou par voie transcutanée qui donnent accès directement à la circulation systémique, saturation des enzymes hépatiques responsables de la dégradation de la trinitrine par l'administration de grande quantité de nitrés à libération retardée.

Cet effet de premier passage hépatique est soumis aux facteurs de variations du métabolisme.

II- Méthodes d'études de biodisponibilité et de bioéquivalence

Le dossier d'AMM du médicament générique doit comporter une partie spéciale: le rapport sur l'étude de bioéquivalence. Le principe de cette étude est de faciliter le dossier puisque les essais toxico-pharmacologiques et les essais cliniques sur l'homme ont été déjà conduits (médicament de référence) et de démontrer que les données sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité sont restées sans changement par rapport au médicament de référence.

1- Définition

On parle de bioéquivalence entre deux médicaments (ou deux formes galéniques d'un même médicament) lorsqu'ils présentent chez l'homme les mêmes concentrations plasmatiques en fonction du temps et notamment lorsqu'ils ont une même concentration plasmatique maximum (C_{max}), un même délai entre l'absorption et le moment de survenue de la C_{max} (t_{max}) et la même aire sous la courbe (AUC de zéro à l'infini) d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Il est habituel d'accepter dans les essais cliniques une variabilité de plus ou moins 20 % sur ces trois paramètres pour accepter la bioéquivalence entre deux formes galéniques d'un même médicament (17 ; 18 ; 29 ; 68 ; 72).

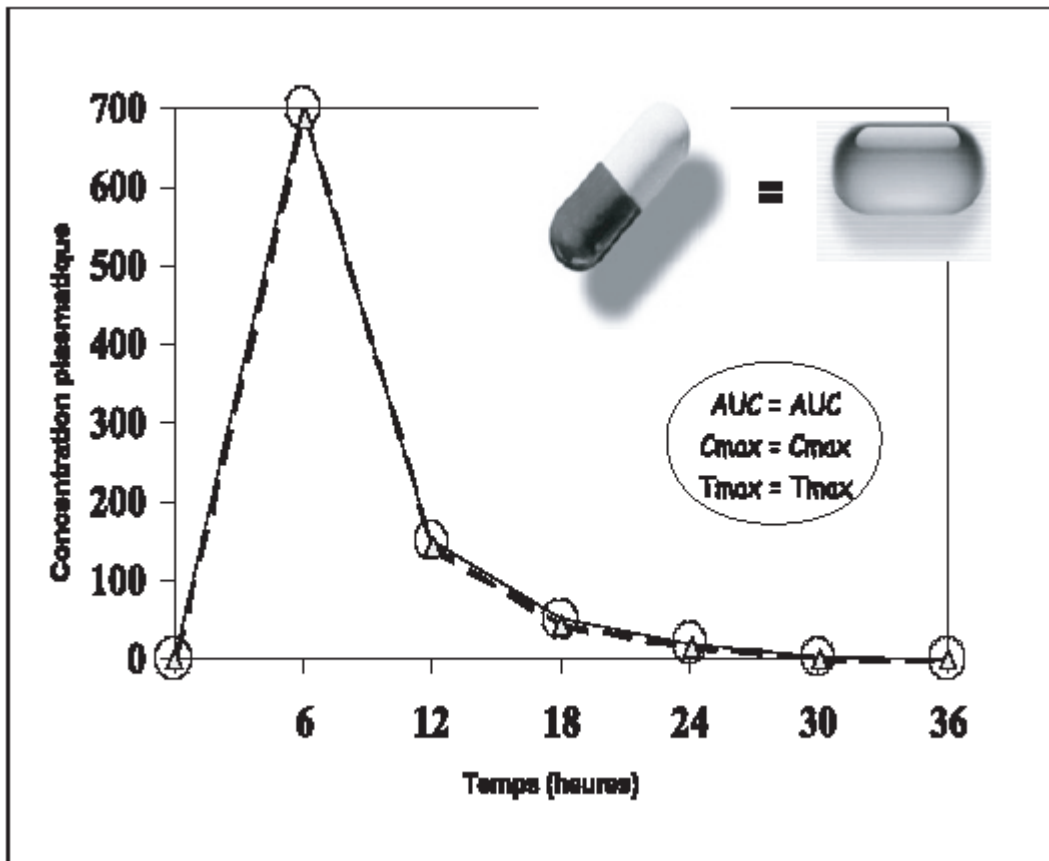


Figure-3- : *profils plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents(56)*

2- Déroulement d'une étude de bioéquivalence

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes in vivo ou in vitro.

Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

La Food and Drug Administration (FDA) propose la classification suivante (28) des méthodes acceptées dans l'ordre décroissant de leur sensibilité, reproductibilité et exactitude:

- Un test in vivo chez l'homme dans lequel la concentration en principe actif, ou fraction active et ses métabolites actifs dans l'ensemble: sang, plasma, sérum et d'autres liquides biologiques appropriés est mesurée en fonction du temps.
- Un test in vitro qui a été corrélé à un test in vivo.
- Un test in vivo chez l'animal qui a été corrélé à un test in vivo chez l'homme.
- Un test in vivo chez l'homme dans lequel l'excrétion urinaire de la fraction active et ses métabolites sont mesurés en fonction du temps.
- Un test in vivo chez l'homme dans lequel l'intensité d'un effet pharmacologique est mesurable en fonction du temps.
- Des études cliniques contrôlées chez l'homme (28).

2-1- Essais de biodisponibilité in vitro: dissolution et désagrégation

Un essai in vitro consiste à effectuer des tests de cinétique de dissolution et de désagrégation d'un produit dans l'eau distillée. Ces tests se font par l'intermédiaire d'un appareil d'options normalisées. Les résultats sont représentés par des valeurs en pourcentage de dissolution à différents temps exprimées en heures (figure -5-). Les valeurs obtenues peuvent être comparées à une échelle de référence de biodisponibilité connue.

Dans une étude séparée des deux produits, dans les mêmes conditions expérimentales spécifiées, l'analyse consiste à révéler les différences et les écarts entre les deux produits au niveau de la cinétique de dissolution et de la biodisponibilité (les valeurs de la forme galénique générique par rapport aux valeurs de la forme galénique originale). Une différence significative par

comparaison au produit de référence, signifie une modification de cinétique d'absorption. Ce qui peut conduire à une non bioéquivalence lors des tests de biodisponibilité in vivo. Par ailleurs, bien que les biodisponibilités soient les mêmes in vitro, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique. Pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude in vivo qui permet de conclure que deux produits sont ``bioéquivalents``. Toutefois, les tests in vitro ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les reconstruire, particulièrement, pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution. C'est par ces tests, que le fabricant du générique peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développé pour son produit (17 ; 72).

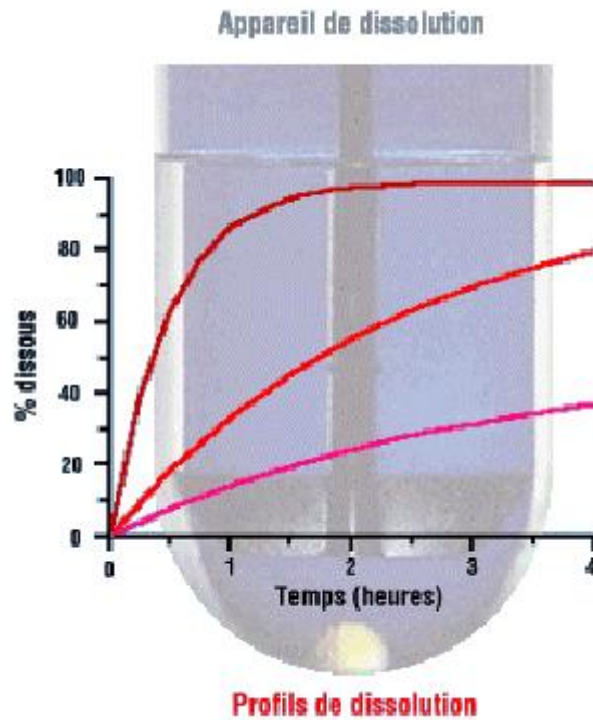


Figure-5- : profils de dissolution de trois formulations solides destinées à la prise orale (47)

2-2- Méthodes d'étude in vivo chez l'animal:

Les études de biodisponibilité chez l'animal ne sont envisageables que lorsque:

- les études in vivo chez l'homme ne sont pas réalisables,
- ou bien, on ne dispose pas d'essai in vitro approprié.

Les particularités biologiques existant entre les espèces animales utilisées en pharmacocinétique expliquent les différences observées au niveau de la résorption, de la diffusion, de la biotransformation et de l'élimination des médicaments.

Ces différences sont telles que la transposition des résultats à l'homme n'est pas toujours facile à réaliser.

Cependant certains auteurs ont pu établir une corrélation des résultats entre diverses espèces.

Les études chez l'animal permettent de prévoir ce qui va se passer chez l'homme, autrement dit établir le profil pharmacocinétique d'un nouveau produit chez l'homme à partir des résultats trouvés sur des modèles animaux. La dose à administrer et le nombre des prélèvements pourront être définis à l'avance.

2-3- Étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence chez l'homme:

Une étude de biodisponibilité chez l'homme impose sur le plan clinique un certain nombre de contraintes visant à réduire tous les facteurs parasites extérieurs à celui que l'on veut mesurer: la qualité de la préparation considérée *in vivo*, La justification de ces contraintes tient au respect des postulats pharmacocinétiques (52).

A- Types de l'essai:

•Essais croisé: cross over

Le plus souvent la biodisponibilité (relative ou absolue) est estimée en comportant les surfaces sous les courbes d'évaluation des concentrations plasmatiques (SSC) en fonction du temps correspondant à différents traitements administrés séparément.

Ce calcul nécessite que la clairance totale du principe actif soit identique lors de chaque traitement.

Mais étant donné les importantes différences entre les individus quant à l'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination, l'essai «cross over» ou croisé est considéré comme la meilleure méthode pour palier aux variations interindividuelles (12 ; 24).

Les mêmes sujets vont recevoir successivement les différents médicaments. Chaque sujet va constituer son propre témoin.

L'essai croisé permet sur le plan économique de limiter le coût de l'étude en réduisant la taille de l'échantillon. De plus il facilite l'interprétation de différences de biodisponibilité, car il faut être sûr qu'elles ne sont pas dues aux sujets avant de les attribuer aux formes pharmaceutiques (2).

Le croisement introduit dans les études statistiques un effet période qui doit être précisément indiqué et nécessite l'observation d'une période de lavage ou de «wash out» suffisamment longue pour éviter les rémanences ou inductions enzymatiques et qui est de 5 à 7 demi-vies.

•***Change over:***

Pour la comparaison de plusieurs formulations test à une forme de référence, il est souhaitable d'opter pour une méthode de change over à plusieurs périodes (8).

• *comparaisons de groupes parallèles:*

Peut être judicieuse quand le principe actif est considéré à une demi vie d'élimination très lente (8).

B- Randomisation:

La variabilité des sujets, qui non seulement différent entre eux mais encore ne sont pas exactement les mêmes à chacune des périodes de l'expérience, nécessite la randomisation de l'affectation des sujets aux diverses séquences de traitement.

L'utilisation du plan de randomisation minimise l'importance des variations intra-individuelles de la clairance mais ne les supprime pas essentiellement à cause du faible nombre de sujet retenu (8 ; 1 ; 2 ; 3).

Des exemples de répartition des sujets en utilisant des tables de randomisation sont donnés par les tableaux ci dessous.

Tableau (1): cas de deux formes: protocole d'un essai croisé (1)

Sujets	Semaine 1	Semaine 2
1	A	B
2	B	A
3	B	A
4	B	A
5	A	B
6	B	A
7	A	B
8	A	B
9	B	A
10	A	B

Tableau (2): cas de trois formes: protocole de carré latin complet (1)

Sujets	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3
1	A	B	C
2	C	A	B
3	B	C	A

Tableau (3): cas de plus de trois formes: protocole du bloc incomplet équilibré (1)

Sujets	Semaine1	Semaine 2	Sujets	Semaine 1	Semaine 2
1	A	B	7	C	A
2	B	C	8	C	D
3	D	B	9	A	D
4	B	A	10	B	D
5	A	C	11	C	C
6	D	C	12	D	

C- Sélection des sujets de l'étude

Il faut traiter le choix des sujets d'une étude de biodisponibilité et de l'effet que peuvent avoir les caractéristiques des sujets sur l'étude. Chaque étude doit comprendre un certain nombre de sujets et si un sujet abandonne ou doit être retiré de l'étude, il faut en expliquer les raisons dans la documentation.

1- Choix des sujets

En général, les études de médicaments à caractéristiques simples peuvent être réalisées chez des volontaires normaux et en santé. Les chercheurs devraient s'assurer que les femmes qui participent à ces études ne sont pas enceintes ni susceptibles de le devenir pendant l'étude. À cette fin, il suffit d'effectuer une analyse d'urine avant la première et la dernière dose de l'étude.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer des études en vue d'évaluer la biodisponibilité chez des malades ou des sujets présentant des caractéristiques particulières, par exemple, pour des médicaments qui serviront au traitement de maladies accompagnées d'une absorption ou d'une distribution systémique modifiée, et pour des médicaments qui seront administrés à des groupes d'âge particuliers comme les enfants ou les personnes âgées.

2- Caractéristiques souhaitables des sujets

La réduction de la variabilité intra-sujet des paramètres pharmacocinétiques attribuable à certaines caractéristiques des sujets est un objectif important dans le choix des participants. Les sujets devraient être choisis de façon à ce que le plan de l'étude soit équilibré, pour tout facteur soupçonné de contribuer à la variabilité.

1. ***L'âge*** des sujets devrait se situer entre l'âge de la majorité légale et l'âge d'apparition des modifications des fonctions organiques associées à l'âge. En règle générale, cette fourchette se situe entre 18 et 55 ans inclusivement. (21 ; 39)
2. ***Le rapport taille/poids*** pour les sujets volontaires en santé devrait se situer à l'intérieur du 15 % de la plage normale, notamment celle des tableaux de Ciba-Geigy ou de la Métropolitaine. (21)
3. ***L'état de santé*** des participants doit être établi par le médecin responsable à l'aide d'un examen médical et de l'étude des résultats des analyses courantes du sang et de la fonction hépatique et rénale.

La documentation devrait comprendre un électrocardiogramme si le médicament a un effet cardiaque. Les valeurs aberrantes obtenues en laboratoire devraient être vérifiées de nouveau et un résumé doit accompagner l'opinion présentée par le médecin. Le médecin devrait aussi évaluer les caractéristiques psychologiques des participants afin d'exclure les sujets qui risquent de ne pas se conformer aux contraintes de l'étude ou de ne pas terminer l'étude. Il faudrait exclure les sujets qui ont déjà été traités pour des troubles gastro-intestinaux comme des ulcères, ainsi que pour des convulsions, des dépressions ou des troubles hépatiques, et qui pourraient rechuter au cours de l'étude.

3- Nombre de sujets

Le nombre de sujets pour l'étude de type croisé devrait être estimé en tenant compte des normes à respecter et des produits pharmaceutiques comparés. La probabilité qu'une étude de taille donnée sera conforme aux normes est fonction:

- de la différence moyenne prévue entre les formes d'essai et de référence pour les valeurs AUC et C_{\max}
- du coefficient de variation (CV) intra-sujet prévu pour AUC et C_{\max} .

En ce qui concerne les médicaments à caractéristiques simples, le CV intra-sujet est généralement inférieur à 20%; toutefois, dû à l'échantillonnage, ou si l'étude n'est pas bien menée, le CV intra-sujet peut être plus élevé.

Dans les années 70, la bioéquivalence s'évaluait chez 6 à 12 volontaires sains qui recevaient successivement les deux médicaments. L'analyse statistique se réduisait à une comparaison des moyennes des aires sous les courbes au moyen

d'un test de t. cette méthode, particulièrement critiquable pour bien des raisons, a très certainement permis à l'époque la commercialisation des produits de qualité discutable et participé à la réputation négative des médicaments génériques. Hormis le fait que seule la quantité absorbée était évaluée et qu'aucune mesure de la vitesse d'absorption n'était exigée, le test statistique recommandé avait d'autant plus de chance de conclure (parfois à tort !) à la bioéquivalence que le dessin de l'étude était mauvais, la variabilité importante et le nombre de sujets inclus faible. En effet, quoi de plus facile que de conclure à une absence de différence entre deux petites populations de sujets !

Une approche crédible des études de bioéquivalence passait donc par une profonde modification des modalités pratiques et statistiques. La méthode actuelle fait intervenir un nombre plus élevé de volontaire, entre 24 et 48, et compare la moyenne et les intervalles de confiance 90% de l'aire sous la courbe et de la concentration au pic. (44)

4- Abandon ou retrait d'un sujet

Les sujets doivent être disponibles pour tous les volets de l'étude, sans contrainte. Il est recommandé d'inclure un nombre suffisant de sujets afin de palier les abandons ou les retraits éventuels (21).

Il faut signaler les raisons de retrait de l'étude (p. ex: une réaction indésirable au médicament) et fournir les données sur les concentrations plasmatiques, sanguines ou sériques du sujet. Le rapport doit contenir les résultats des dosages de tous les échantillons concernant les sujets qui ont été retirés de l'étude. Si un

sujet abandonne l'étude pour des raisons personnelles, il n'est pas nécessaire d'analyser ses échantillons sanguins.

Il faudrait préciser la politique en matière de remboursement avant le début de l'étude.

D- forme de référence:

Pour les génériques, la référence sera le médicament «leader» qui doit être non seulement la forme la plus ancienne mais aussi la meilleure forme.

Pour “les génériques plus”, la référence sera le médicament leader ou la forme liquide dont la biodisponibilité serait supérieure au leader (21).

E- Plan et milieu de l'étude

Le plan d'une étude de biodisponibilité devrait réduire la variabilité qui n'est pas attribuable au médicament lui-même, et éliminer le plus possible les biais. Les éléments suivants servent de directives dans les cas ordinaires.

1- Normalisation

Il faudrait s'efforcer de normaliser les conditions de l'étude à chacune des phases: par exemple, l'exercice, le régime alimentaire, l'usage du tabac et la consommation d'alcool. Il est préférable de choisir des sujets qui ne fument pas; lorsque des fumeurs sont inclus, ils doivent être identifiés comme tels.

Les volontaires ne devraient prendre aucun autre médicament, y compris les boissons alcooliques et les médicaments en vente libre, pendant une période

appropriée avant l'étude, ainsi que pendant l'étude. En cas d'urgence, l'administration de tout médicament doit être indiquée (dose et moment d'administration). La décision d'accepter ou de rejeter les résultats d'un sujet déviant du protocole devrait être prise avant d'effectuer l'analyse statistique (21).

2- Étude en insu

Il est souhaitable, dans la mesure du possible, que l'étude soit effectuée de façon à cacher l'identité du produit au sujet. De plus, la personne chargée de surveiller l'apparition d'effets indésirables ne doit pas connaître l'identité du produit administré. Les personnes chargées de l'administration des médicaments, de la surveillance des malades ou de l'analyse des données sur le plasma, le sang ou le sérum devraient ignorer la nature du produit administré (21).

3- Plan

Le plan de base à appliquer est le plan croisé à deux étapes où le produit à l'étude et le produit de référence sont administrés à chacun des sujets. Lorsque l'étude porte sur plus de deux formes pharmaceutiques, ou encore, lorsque les formes pharmaceutiques sont étudiées dans des conditions différentes, chaque volontaire devrait recevoir tous les traitements dans le cadre d'une étude randomisée restreinte. Toutefois, si le nombre de traitements est tel que l'étude dure plus d'un mois, il est possible de considérer une étude en blocs incomplets équilibrés (21).

4- Prise d'aliments et de liquides

La prise d'aliments et de liquides devrait être surveillée attentivement. En général, les sujets devraient être à jeun 10 heures avant l'administration du médicament. L'expression «à jeun» signifie qu'aucun aliment ou solide ne doit être consommé, bien qu'il soit permis de consommer des liquides clairs sans alcool et sans xanthine la veille de l'étude. Le matin de l'étude, les sujets peuvent consommer jusqu'à 250 ml d'eau, deux heures avant l'administration du médicament. La dose du médicament devrait être prise avec un volume standard d'eau (p. ex: 150 ml) à une température déterminée. Deux heures après l'administration du médicament, les sujets peuvent consommer 250 ml de liquides sans xanthine. Quatre heures après l'administration du médicament, ils peuvent prendre un repas normal. Tous les repas devraient être normalisés et les mêmes repas servis les journées d'étude.

Si la préparation orale est comparée à une dose administrée par voie intraveineuse (IV), les restrictions ci-dessus devraient aussi s'appliquer à l'administration de la dose IV.

Certains médicaments sont administrés avec des aliments afin de réduire les effets gastro-intestinaux indésirables. Les études de ces médicaments devraient comprendre des études avec la prise de repas normalisés.

Il convient de déterminer la nature du repas expérimental - en vue de la partie de l'étude durant laquelle la forme pharmaceutique est administrée en présence d'aliments - en fonction des caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques du médicament et de sa forme pharmaceutique. Il s'agit de choisir un repas expérimental qui a les meilleures chances de mettre en évidence

une biodisponibilité modifiée. Le repas devrait être pris durant une période constante préétablie d'administration du médicament. Les chercheurs devraient choisir avec soin le contenu et l'heure du repas (21).

5- Posture et activité physique

En ce qui concerne la plupart des médicaments, 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 la circulation sanguine et la motilité gastro-intestinale. Le même profil de posture et d'activité devrait être respecté pour chacune des journées d'étude (21).

6- Intervalle entre les doses

L'intervalle entre les journées d'étude devrait être suffisamment long pour permettre à l'organisme d'éliminer la dose administrée antérieurement. L'intervalle devrait être le même pour tous les sujets et, compte tenu de la variabilité interindividuelle de la vitesse d'élimination, il ne devrait généralement pas être inférieur à dix fois la demi-vie moyenne terminale du médicament. En règle générale, l'intervalle entre les journées d'étude ne devrait pas dépasser trois ou quatre semaines. De plus, les médicaments doivent être administrés à peu près au même moment chaque jour et, dans la mesure du possible, la même journée de la semaine (21).

7- Temps d'échantillonnage

La durée des prélèvements de sang ou d'urine dans une étude devrait être suffisante pour correspondre à au moins 80% de l'AUC connue extrapolée jusqu'à l'infini. Cette durée représente en général au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament (21).

Il faudrait prélever de 12 à 18 échantillons de sang par sujet par dose afin de pouvoir calculer les paramètres pharmacocinétiques pertinents. Le choix du temps et du nombre d'échantillons devrait tenir compte de la variabilité inter-individuelle. Les temps exacts de prélèvement devraient être notés et espacés de façon à ce que les renseignements ci-dessous puissent être évalués avec précision :

- la concentration maximale du médicament dans le sang (C_{max}),
- la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps (SSC ou AUC), laquelle doit correspondre à au moins 80 % de la SSC_I
- la constante de vitesse terminale de disposition du médicament.

Les estimations de la constante de vitesse terminale de disposition à partir d'une régression linéaire comportant seulement quelques points peuvent présenter des inexactitudes importantes quatre points au moins sont nécessaires durant la phase terminale logarithmique-linéaire de la courbe. Si on utilise l'urine comme liquide biologique d'échantillonnage, il faut prélever un nombre suffisant d'échantillons afin de pouvoir évaluer la vitesse et l'étendue d'excrétion rénale (21).

8- Échantillonnage du sang ou de l'urine

Dans des conditions normales, le sang devrait être le liquide biologique échantillonné afin de mesurer les concentrations du médicament. Dans la plupart des cas, les dosages peuvent être effectués dans le sérum ou le plasma; cependant, dans certains cas, il peut être préférable d'effectuer l'analyse sur du sang entier. Si les concentrations dans le sang sont trop faibles pour être décelées et qu'une quantité importante (>40 %) du médicament est éliminée inchangée dans l'urine, l'urine peut alors être utilisée comme liquide biologique à échantillonner (21).

Lorsque l'urine est prélevée au centre d'étude, le volume de chaque échantillon doit être mesuré immédiatement après le prélèvement et consigné dans le rapport. L'urine devrait être prélevée durant au moins trois fois la demi-vie de la phase terminale d'élimination. Dans le cas d'une étude de 24 heures, les périodes d'échantillonnages de 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 et 12-24 heures conviennent en général. On doit aussi effectuer des dosages de la créatinine pour chacun des échantillons d'urine.

Il arrive parfois que la concentration du médicament dans un liquide autre que le sang ou l'urine puisse mieux correspondre à l'effet. Néanmoins, le médicament doit d'abord être absorbé avant d'être distribué aux autres liquides comme le liquide céphalo-rachidien, les sécrétions bronchiques, etc. Donc, pour l'évaluation de la biodisponibilité, des échantillons de sang doivent quand même être prélevés et analysés (21).

9- Manipulation des échantillons

Les échantillons doivent être traités et conservés dans des conditions qui ne causent pas de dégradation importante des substances à analyser. Des conditions de stockage appropriées devraient être confirmées à l'aide d'échantillons provenant de sujets à qui l'on a administré le médicament à l'étude, au cas où des échantillons enrichis produiraient des résultats trompeurs (21).

10- Détermination des effets secondaires et des réactions indésirables

Dans certains cas, les réactions indésirables à un médicament sont attribuables à des facteurs autres que l'ingrédient actif contenu dans la forme pharmaceutique. La vitesse d'absorption et les excipients contenus dans la forme pharmaceutique peuvent modifier la fréquence des réactions indésirables, leur survenue et leur gravité. L'incidence, la gravité et la durée des réactions indésirables et des effets secondaires observés pendant l'étude doivent être indiquées et la probabilité qu'un effet indésirable soit induit ou non par le médicament sera déterminée par le chercheur (21).

L'obtention et l'enregistrement des données sur les réactions défavorables aux médicaments devraient être effectués pour tous les sujets par le même observateur et selon la même méthode. L'observateur qui procède selon la méthode «à l'insu» devrait interroger les sujets sur les réactions indésirables et les effets secondaires chaque jour de l'étude. Dans le cas des médicaments dont les réactions indésirables et les effets secondaires sont connus, par exemple, goût métallique, hypotension orthostatique et dysrhythmie cardiaque, il faudrait poser les questions spécifiques et faire les observations portant, par exemple, sur

la mesure de la tension artérielle et l'électrocardiogramme au moment de la survenue des réactions par rapport au moment d'administration, et les noter. En posant les questions, l'intervieweur ne doit pas laisser croire au sujet que les effets sont prévus ou imprévus. De plus, l'entrevue doit être effectuée en privé (21).

F- Posologie et teneur

Dans les études de bioéquivalence, il faudrait utiliser la dose molaire équivalente de chacun des produits.

Dans le cas d'un médicament simple qui possède les mêmes proportions d'excipient par rapport au médicament et les mêmes caractéristiques de dissolution, il suffit d'établir la biodisponibilité d'une teneur. Le degré de différence entre les teneurs des formes pharmaceutiques déterminera si toutes les teneurs des autres produits doivent être mises à l'essai. Dans le cas de certains médicaments complexes, comme ceux qui possèdent une marge thérapeutique étroite, une relation dose-effet prononcée ou des propriétés cinétiques non linéaires qui influeraient sur une étude à dose unique, la biodisponibilité de chaque teneur du médicament devrait être établie (21).

G- Méthodes de dosage

L'établissement de la biodisponibilité dépend de la justesse des méthodes d'analyse des médicaments mères et, au besoin, de leurs métabolites.

1- Médicament et métabolites du médicament

L'établissement de la biodisponibilité est fonction de la mesure fiable, précise et juste de l'ingrédient actif ou de ses métabolites, ou des deux en fonction du temps. En règle générale, le dosage de la substance mère ou de l'ingrédient actif sera valable; toutefois, dans certains cas, il faudra effectuer le dosage des métabolites. Dans le cas d'un pro-médicament, c'est le composant actif qu'il faut doser (21).

2- Méthode analytique

Les procédés d'analyse utilisés pour mesurer les concentrations d'un principe actif et/ou ses métabolites représentatifs doivent être conformes à l'état actuel de la science et de la technique.

Le degré d'appropriation du procédé est apprécié par:

- Sa spécificité
- Sa précision
- Son exactitude
- Ses limites de détection et de détermination
- Sa robustesse

L'une des conditions nécessaire pour obtenir des mesures significatives est la connaissance de la stabilité du principe actif et/ou ses métabolites dans le matériel à analyser.

3- Limite de quantification

La méthode d'analyse choisie devrait permettre de mesurer la substance à analyser dans la fourchette de concentrations attendues. La plus petite limite fiable de quantification devrait être établie en fonction d'un coefficient de variation (CV) à l'intérieur de la journée et d'un coefficient de variation (CV) d'un jour à l'autre ne dépassant pas en général 20% la limite de détection, c'est-à-dire la plus faible concentration qu'il soit possible de distinguer des niveaux de fond, est normalement inférieure à la limite de quantification. Les valeurs qui se situent entre la limite de quantification et la limite de détection devraient être consignées comme «sous la limite de quantification» (21).

4- Spécificité

Il faut démontrer que les composés endogènes dans la matrice biologique, les produits nutritifs, les métabolites et les produits de dégradation n'interfèrent pas avec la méthode d'analyse. Dans les cas où l'on a recours à une méthode stéréospécifique, la preuve de spécificité doit être documentée. La spécificité devrait se fonder sur au moins six sources indépendantes de la même matrice relativement à l'espèce à l'étude (21).

5- Récupération

Il faut démontrer la reproductibilité de la récupération absolue du médicament pendant la préparation de l'échantillon. La récupération devrait être établie pour des concentrations basses, moyennes et élevées, basées sur la marge de valeurs escomptées (21).

6- Courbes d'étalonnage

Une courbe d'étalonnage indique la marge de concentrations selon laquelle une substance à analyser peut être dûment déterminée dans la matrice à l'aide de cinq valeurs de concentration au moins. Des courbes d'étalonnage devraient être établies chaque jour d'analyse. La variabilité des courbes d'étalonnage à l'intérieur d'une journée et d'une journée à l'autre doit être indiquée, ainsi que les coefficients de variation (CV) mesurés lors du dosage des échantillons. Ces attributs serviront à évaluer la validité de la courbe d'étalonnage. Le nombre d'étalons à utiliser dépend de la marge dynamique et de la nature de la relation concentration-réponse du détecteur. La courbe d'étalonnage devrait être évaluée à l'aide d'un algorithme approprié (21).

7- Précision et exactitude

La précision et l'exactitude de la méthode d'analyse doivent être déterminées pour les concentrations basses, moyennes et élevées du médicament dans la matrice biologique en fonction de la marge de valeurs escomptées. L'exactitude d'une journée à l'autre et à l'intérieur d'une journée devrait se trouver à 15% près de la valeur nominale. Par souci de précision, le CV ne devrait pas dépasser 15%, sauf à la limite de quantification, une valeur ne dépassant pas 20% étant alors acceptable.

➤ Échantillons analysés en double

En règle générale, l'analyse d'un seul échantillon est suffisante. Si l'on effectue des analyses uniques, il faut choisir au hasard et analyser de nouveau 15% des échantillons. Les études dans lesquelles l'échantillon sanguin ne suffit pas pour

les analyses en double devraient comprendre une vérification préalable avec des échantillons de sujets à l'étude.

On ne groupe pas la deuxième mesure avec la première pour en faire la moyenne; seule la variation entre les échantillons est résumée et consignée séparément. L'analyse en double sert à démontrer que le degré de précision obtenu pour les échantillons est semblable à celui que l'on obtient pour l'étalon enrichi ou les échantillons de contrôle de la qualité.

Si la méthode proposée n'est pas capable d'assurer la précision requise, il est possible de répéter tous les échantillons. Dans ce cas, on établira la moyenne des répétitions. La variation entre les échantillons devrait être consignée séparément (21).

8-Valeurs aberrantes (analyses répétées)

Dans la plupart des études, quelques échantillons de sang, de plasma, de sérum ou d'urine devront être analysés de nouveau. Les critères pour identifier ces échantillons devraient être établis à l'avance.

Certaines valeurs aberrantes peuvent être identifiées avant de révéler le code d'analyse; elles seront attribuées à des facteurs comme :

- des erreurs de traitement,
- des bris d'appareil,
- une mauvaise chromatographie évidente, ou
- des échantillons de contrôle de la qualité en dehors des limites de tolérance pré-établies.

D'autres valeurs aberrantes en apparence peuvent devenir évidentes une fois le code d'analyse connu. Dans certains de ces cas, la valeur originale mesurée présentera un écart majeur par rapport aux autres valeurs utilisées dans l'évaluation pharmacocinétique (mais il convient de l'appliquer avec prudence). Dans d'autres cas, il faudra peut-être confirmer la présence d'un double pic. Le cas échéant, on doit indiquer dans la présentation la raison pour laquelle l'analyse a été répétée.

Lorsque les résultats des analyses répétées s'écartent du résultat original par plus de 15%, il faudrait effectuer une troisième analyse. Lorsque trois analyses répétées montrent qu'il y en a une qui est douteuse, on devrait utiliser alors la moyenne des deux autres résultats d'analyse. Les critères utilisés pour choisir parmi les essais répétés afin d'effectuer les calculs devraient être indiqués (21).

H- Analyse des données

Une fois complété le dosage des échantillons, il faut s'adonner à l'analyse des données recueillies. La présente section porte sur le genre de données à consigner, les paramètres de ces données, les analyses statistiques à effectuer et la présentation des résultats dans les rapports.

1- Normes de bioéquivalence

En ce qui concerne les médicaments à caractéristiques simples, les normes suivantes - établies à partir d'études de biodisponibilité comparée à dose unique de type croisé - permettent d'établir la bioéquivalence.

- L'intervalle de confiance à 90% entre la surface moyenne relative de la courbe de concentration en fonction du temps (AUC_T) de la forme pharmaceutique d'essai et celle de la forme de référence devrait être compris entre 80% et 125%. (44)

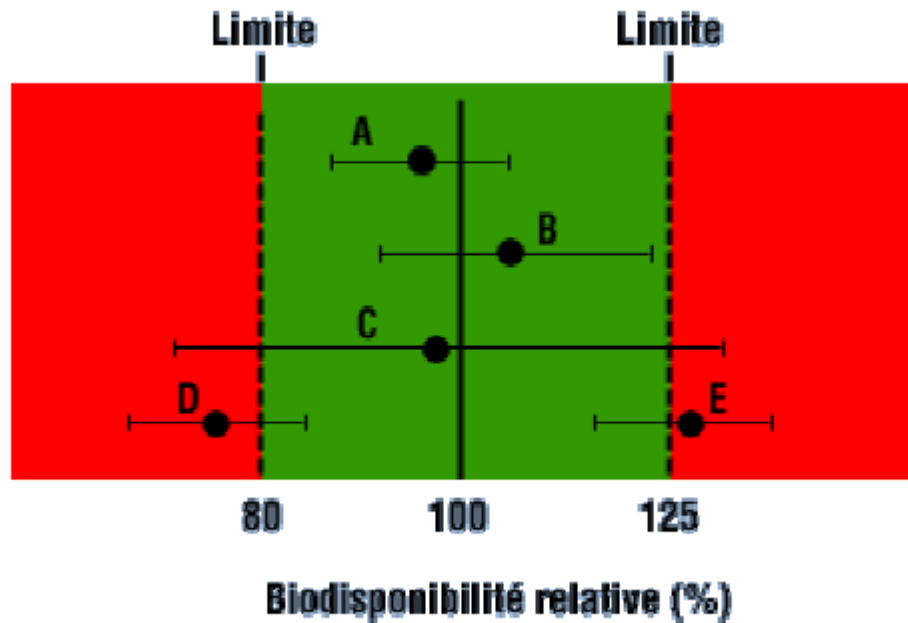


Figure-4-: test de bioéquivalence (moyenne \pm intervalle de confiance 90% ; A et B : bioéquivalence ; C, D et E : non bioéquivalence) (47)

- La C_{max} moyenne relative mesurée de la forme d'essai et celle de la forme de référence devrait être comprise entre 80% et 125%.

Ces normes doivent être respectées pour les paramètres soumis à une transformation logarithmique, calculés à partir :

- des données mesurées,
- des données corrigées pour le contenu mesuré du médicament

Cette norme relative à la AUC comprend un critère de C_{\max} , indicateur de la vitesse d'absorption. La combinaison des critères AUC et C_{\max} sert de limite pour les différences au niveau de la vitesse d'absorption des médicaments à caractéristiques simples. Même si t_{\max} semble être un paramètre approprié, il est souvent difficile de l'établir avec exactitude. L'importance des différences varie d'un médicament à l'autre (21).

NB : Ces normes ne s'appliquent pas à la détermination de la bioéquivalence.

2- Présentation des données

Les concentrations du médicament dans le plasma, le sang ou le sérum pour chaque sujet, le moment d'échantillonnage et la forme pharmaceutique devraient être présentés sous forme de tableaux. Il faut fournir les concentrations non ajustées et dosées.

Tout écart au protocole (p. ex: échantillons manquants ou prélèvement tardif des échantillons) devrait être identifié clairement dans ces tableaux.

Il faudrait établir deux graphiques pour chacun des sujets et deux graphiques pour les valeurs moyennes pour tous les sujets : un graphique sur échelle linéaire et un sur échelle semi-logarithmique. Ces graphiques devraient présenter les concentrations de médicament des formes de référence et d'essai en fonction du temps d'échantillonnage; les logarithmes naturels (\ln) doivent être employés. En règle générale, les graphiques semi-logarithmiques devraient également présenter les lignes de régression qui ont été utilisées pour évaluer la constante de vitesse terminale de disposition (λ) des deux formes pharmaceutiques (21).

3- Paramètres pharmacocinétiques

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques suivants doivent être compilées pour chacune des combinaisons sujet-forme pharmaceutique.

- AUC_T

Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps évaluée jusqu'à la dernière concentration mesurable, selon la règle du trapèze.

- AUC_I

Surface sous la courbe (AUC_T) plus la surface extrapolée à l'infini, calculée à l'aide de la valeur de λ .

- AUC_T/AUC_I

Le rapport entre AUC_T et AUC_I .

- C_{max}

Concentration maximale observée.

- t_{max}

Temps de la C_{max} observée.

- λ

Constante de vitesse terminale de disposition.

D'autres paramètres pharmacocinétiques peuvent aussi être présentés, et les méthodes utilisées pour les évaluer devraient être décrites en détail.

Toutes les concentrations et les temps d'échantillonnage, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques estimés pour chacune des combinaisons sujet-forme pharmaceutique, devraient être présentés sous une forme assimilable par l'ordinateur (21).

4- Analyse statistique

4.1- Analyses de variance (ANOVA)

Les tableaux d'analyse de variance (ANOVA) compris dans la documentation (rapport) devraient inclure les tests statistiques appropriés de tous les effets inclus dans le modèle. Les données des ANOVA, propres au plan de l'étude et à son exécution, doivent être exprimées avec suffisamment de chiffres significatifs pour permettre d'autres calculs.

Les analyses devraient comprendre toutes les données sur tous les sujets, relativement aux données mesurées. D'autres analyses peuvent aussi être effectuées avec des valeurs ou des sujets choisis mais exclus initialement des analyses. Ces exclusions doivent être justifiées. Il est rarement acceptable d'exclure plus de 5% des sujets ou plus de 10% des données pour toute combinaison sujet-forme pharmaceutique.

Il faudrait effectuer une ANOVA portant sur les données de t_{\max} et de λ , ainsi que sur les données de AUC_T , AUC_I et de C_{\max} soumises à une transformation logarithmique. L'analyse et les résultats pour chaque paramètre devraient être

consignés sur une page distincte «Analyse type pour une étude comparative de biodisponibilité». Les résultats signalés doivent comprendre les éléments suivants :

- a) les moyennes et les CV inter-sujets pour chaque produit;
- b) l'ANOVA comportant la source, les degrés de liberté, la somme des carrés, le carré moyen, les valeurs F et p, ainsi que les CV intra-sujet et inter-individuels dérivés;
- c) les rapports de AUC_T et de C_{max} pour les produits d'essai par rapport aux produits de référence;
- d) l'intervalle de confiance à 90% relativement à la AUC_T moyenne;
- e) une estimation du contenu mesuré pour chaque forme pharmaceutique qui est comparée, ainsi qu'un tableau distinct indiquant c) et d) ci-dessus, corrigé en fonction du contenu mesuré (21).

4.2 Essai de conformité pour les études combinées

Si plusieurs études ont été terminées, elles peuvent être groupées à la condition que certaines exigences soient satisfaites.

- a) Le même protocole doit être utilisé pour toutes les études.

Plus particulièrement, il faut avoir recours à la même méthode analytique, il faut prendre des échantillons sanguins en même temps et utiliser les mêmes lots des mêmes formes pharmaceutiques.

b) Il faut soumettre les études à deux essais de conformité afin d'assurer un groupage significatif (21).

II- Bioéquivalence

1- Définitions

- **L'équivalence chimique** se rapporte aux formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et satisfont aux normes officielles actuelles ; leurs ingrédients inactifs peuvent cependant être différents.
- **La bioéquivalence** se rapporte à des équivalents chimiques qui, lorsqu'ils sont administrés au même individu selon le même schéma posologique, aboutissent à des concentrations équivalentes du médicament dans le sang et les tissus.
- **L'équivalence thérapeutique** est atteinte lorsque des produits pharmaceutiques, administrés au même individu selon le même schéma posologique, donnent essentiellement le même effet thérapeutique ou la même toxicité. Il est logique de s'attendre à ce que les préparations bioéquivalentes soient équivalentes du point de vue thérapeutique (55).

Une équivalence thérapeutique peut parfois être obtenue malgré des différences de biodisponibilité. Par conséquent, le taux thérapeutique (rapport entre dose max tolérée et dose minimale efficace) de la pénicilline est tellement large que des différences modérées de concentrations sanguines dues à des différences de biodisponibilité ne doivent affecter ni l'effet thérapeutique ni la sécurité. Par

contre, des différences de biodisponibilité seraient importantes pour un médicament ayant une marge relativement faible entre taux thérapeutique et toxique.

La biodisponibilité est influencée aussi par les caractéristiques physiologiques du patient et par la présence de pathologies concomitantes.

La vitesse d'absorption est importante, parce que même quand un médicament est complètement absorbé, il peut l'être trop lentement pour produire suffisamment rapidement une concentration sanguine thérapeutique, ou bien si rapidement qu'il induira une intoxication en raison des concentrations élevées obtenues après chaque administration.

2- La règle sur la bioéquivalence en Europe

La variation dans l'absorption en quantité et en vitesse ne doit pas dépasser les limites de plus ou moins 20% entre les deux produits comparés. En dehors de cette marge les deux spécialités sont non-bioéquivalentes. Selon l'index thérapeutique des médicaments, cette marge est de règle dans presque toutes les spécialités à marge thérapeutique non étroite commercialisées en Europe, car un écart de 20% est largement corrélé avec l'efficacité et la sécurité. A titre d'exemple, les génériques au sein des antibiotiques, des psychotropes, et des antiarythmiques remplissent largement cette limite tolérée de différence (32).

3- la règle sur la bioéquivalence aux USA

La FDA permet une variation de biodisponibilité entre -20% et +25% pour tous les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE ou NTR: Narrow Therapeutic Ratio) (13 ; 25).

La valeur de la biodisponibilité après le calcul de l'ASC doit se trouver entre les limites de l'intervalle 0,80 à 1,25. Cet intervalle est considéré comme approprié pour tout produit quel que soit l'index thérapeutique. Ainsi, pour les médicaments à MTE, il n'est pas nécessaire de resserrer les limites de cet intervalle. L'intervalle 0,80-1,25 trouve également l'unanimité auprès de la plupart des experts au Canada (17 ; 53 ; 71).

4- situations présentant une difficulté à l'obtention d'une bioéquivalence certaine:

Une équivalence des biodisponibilités n'est évidente que pour deux spécialités chimiquement bien définies avec des présentations et des formes pharmaceutiques simples. Dans ces conditions les formes orales simples à libération immédiates sont les meilleures candidates à la bioéquivalence. Mais celle-ci reste difficile à obtenir dans les situations suivantes: (18 ; 19 ; 32)

a- formes à libération prolongée: actuellement en CE, il n'y a pas de standards pour les formes LP. Ces types de médicaments sont considérés comme uniques c'est-à-dire qu'ils ne peuvent avoir des versions génériques (32). Les différentes formes à libération prolongée, par exemple, de la théophylline, la nifédipine, la diltiazem sont considérées comme chacune unique en Grande-Bretagne. Elles sont par conséquent

interchangeables (32). Aux USA, il faut prouver une éventuelle bioéquivalence avec la forme de référence par les tests in vivo (18).

- b- Formes topiques (où le rôle des excipients est essentiel): dans le cas des solutions ophtalmiques particulièrement, les excipients sont susceptibles de modifier la biodisponibilité. Ils sont représentés par des produits conservateurs, à pH stabilisateur, des antioxydants, des agents tampons et de tonicité. Aux USA, les excipients dans les solutions ophtalmiques sont essentiellement des excipients qui sont différents de ce qui est dans le RLD. L'ANDA est acceptée, mais, le demandeur doit apporter des études de bioéquivalence in vivo basées sur l'évaluation physico-chimique s'il y a - par référence au IIG - des différences qualitatives ou une différence de concentration (sans dépassement du seuil maximal établi). Pour les excipients du RLD, l'ANDA est refusée pour une différence qualitative, mais acceptée pour une différence de concentration respectant le seuil maximal à condition qu'une étude de bioéquivalence in vivo soit faite (18).
- c- Systèmes de distribution comme les patches: en Europe (UE), pour un même principe actif, les patches ne sont pas interchangeables. En effet, le système peut modifier la biodisponibilité du produit (19 ; 32).
- d- Inhalers antiasthmatiques comme le beclométhasone et le salbutamol: actuellement en Grande-Bretagne, on exige les tests in vivo pour l'octroi de l'AMM, mais en réalité, on ne peut pas détecter les quantités des particules très fines qui pénètrent dans les voies aériennes périphériques. Autrement dit, les concentrations plasmatiques ne reflètent pas les

quantités se trouvant au niveau du site actif, notamment les particules très fines au niveau des voies aériennes périphériques. Aux USA, la FDA n'exige pas les tests in vivo. Les données sur l'équivalence d'efficacité et de qualité peuvent être rétrospectives sur la base de données clinique (57).

- e- Produits d'effet biologique: exemple les hormones et les polypeptides: en Europe, toutes les marques de médicaments à base de contraceptifs et d'hormones substitutives sont considérées comme des marques uniques, les hormones et les polypeptides ne peuvent être reproductibles (73 ; 19 ; 32).
- f- Produits de biotechnologie: la grande variabilité des techniques et des procédés de production ne peut permettre l'équivalence entre les mêmes produits (60).
- g- Produits à marge thérapeutique étroite (MTE): ces produits peuvent être aussi des cibles de génériques. Cependant leur généricabilité reste moins fréquente (cas des anticancéreux, des antiépileptiques, des psychotropes, des antiarythmiques...). La difficulté, c'est qu'un minime changement dans le dosage peut entraîner une variation d'efficacité ou de tolérance: ils présentent donc un risque lors des tests de bioéquivalence in vivo. Il faut savoir garantir une sécurité des volontaires lors de ces tests. Sur le plan du résultat, la biodisponibilité doit être dans la marge de sécurité étroite du médicament. Il faut par ailleurs que les conditions des tests soient conduites de manières très strictes afin de s'assurer que la valeur de biodisponibilité trouvée lors du test peut être la même que la valeur réelle que pourraient avoir les patients (4 ; 7 ; 13).

Une différence de 20% entre les biodisponibilités du générique et du médicament de référence pourrait être excessive et par conséquent créer une incertitude chez le médecin concernant la sécurité des patients: aux Etats-Unis, une enquête menée par Banahan et Kolassa en 1995 a montré que parmi 64% des médecins qui ignoraient cette norme de la FDA, la majorité a estimé que 11% est la limite de variation tolérable pour la plupart des médicaments et 5% pour les médicaments à MTE (13 ; 58). Ce résultat de l'enquête n'est pas surprenant puisque la plupart des médicaments approuvés après les amendements de Waxman y compris les MTE ne présentaient pas une grande différence de biodisponibilité lors des tests par rapport aux produits originaux: 224 d'entre eux étaient dans une limite moyenne de 3,5% (53).

Il existait dans le commerce, les versions pour certains médicaments à MTE auxquelles on avait déconseillé l'interchangeabilité car elles n'étaient pas bioéquivalents (53), par exemple en Grande-Bretagne où les différences marques de lithium et de cyclosporine sont prescrites comme des produits de marque et ne sont pas interchangeables (32). D'autres auteurs ont cité la warfarine, la pancréalipase, la théophylline et la primidone comme des produits spécifiques dont l'usage en tant qu'alternatives génériques a induit des problèmes thérapeutiques et cliniques (58). De même, les substitutions par génériques de la carbamazépine ont fait l'objet de rapport d'exacerbation de crises (74) et de toxicité médicamenteuse (36).

En 1980 à l'hôpital de contrôle de la coagulation aux USA, le changement non annoncé par le pharmacien responsable de la warfarine cristalline de sodium par un générique warfarine amorphe, dans un but d'économie des coûts, a entraîné la perte de contrôle de la coagulation chez les patients. Cette interchangeabilité a

été à l'origine de plusieurs complications cliniques qui a nécessité plus de visites et de soins pour ces patients avec, en plus, un risque significatif de saignement. Le générique a été aussitôt supprimé du marché et la warfarine cristalline de sodium est restée la seule formule dispensée et produite par un unique producteur. Cela est du probablement à un surdosage dans la formule du générique (25).

5- Situations nécessitant une étude de bioéquivalence

Les textes européens ne donnent pas de précision sur les situations qui obligent le demandeur à saisir l'enregistrement pour un médicament générique à partir d'une étude de bioéquivalence chez l'homme. Néanmoins, celle-ci paraît être obligatoire lorsque le demandeur modifie la composition qualitative en excipients, ainsi que le dosage du principe actif et/ou une amélioration galénique... (73).

Pour une procédure ANDA, les études in vivo sont obligatoires pour les versions de génériques apportant une modification telle qu'un changement de forme, de dosage, de voie d'administration, une amélioration dans l'efficacité, une indication nouvelle et les associations de médicaments. Cependant, et particulièrement pour les produits topiques les changements de couleurs, de forme galénique, de dosage, de conservateur ou de conditionnement, d'excipient et dans certaines limites d'emballage sont tolérées s'ils respectent les conditions de sécurité et ne modifient pas l'efficacité. De plus, il existe des substances pharmaceutiques qui sont exonérées de tests de bioéquivalence et dont la liste est à la disposition des industriels. Si un produit est dispensé de test de bioéquivalence, il peut bénéficier d'une ANDA initiale jusqu'à inspection (18).

En France, l'étude de bioéquivalence n'est pas exigée si la spécialité satisfait l'un ou l'autre des critères suivants définis dans l'article R.5143-9-2 (60):

- Le dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence;
- Si la biodisponibilité n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, compte tenu de sa formule pharmaceutique et de son mode d'administration, ou si le principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigence spécifique de concentration plasmatique, n'est pas susceptible d'entraîner de différences significatives en terme d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables. La composition qualitative et quantitative du composant, les contrôles de matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent prouver que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence.

CONCLUSION

Les médicaments génériques constituent une voie incontournable pour faciliter l'accès aux soins pour la population et notamment les plus démunis, et pour équilibrer les comptes des systèmes d'assurance maladie et assurer leur viabilité.

La qualité des médicaments génériques disponibles sur le marché ne peut plus être mise en doute. Le médicament générique répond à des qualités identiques à celles du produit original. Les autorités exigent des laboratoires génériqueurs de reproduire les mêmes propriétés chimiques, biologiques et pharmaceutiques que le médicament de référence.

Ainsi, les exigences concernant les études de bioéquivalence (essais de biodisponibilité in vitro, l'étude de bioéquivalence in vivo), les normes de qualité auxquelles sont soumises les entreprises qui fabriquent des génériques, les procédures, les autorisations de mises sur le marché délivrées par les autorités, sont autant de facteurs permettant de garantir une qualité identique aux spécialités originales.

RESUME

Le médicament générique est un produit ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, possédant la même forme pharmaceutique et caractérisé par les mêmes propriétés de biodisponibilité que le médicament original, c'est-à-dire qu'ils sont bioéquivalents.

Ils sont classés en génériques essentiellement similaires, alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories génériques équivalents et les alternatives pharmaceutiques dans leurs catégories génériques plus.

Pour leur mise sur le marché, les autorités exigent des laboratoires génériqueurs de démontrer l'équivalence avec le produit original. La procédure d'enregistrement de ces médicaments est simplifiée au niveau du dossier (dossier allégé). Le dossier d'AMM du médicament générique doit comporter une partie spéciale: le rapport sur l'étude de bioéquivalence. Le principe de cette étude est de faciliter le dossier puisque les essais toxico-pharmacologiques et les essais cliniques sur l'homme ont été déjà conduits (médicament de référence) et de démontrer que les données sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité sont restées sans changement par rapport au médicament de référence.

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes *in vivo* ou *in vitro*. Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

Generic medicine is a product having the same qualitative and quantitative composition in active principle that the drug of reference, with the same pharmaceutical form and characterized by the same properties of bioavailability that the original medicinal product, they are bioéquivalents.

They are classified in generic essentially similar, alternatives pharmaceutical in their generic categories equivalents and the alternatives pharmaceutical in their generic categories more.

For their placing on the market, the authorities require the laboratories to demonstrate the equivalence with the original product the procedure for registration of these drugs is simplified at the level of the dossier (file lightened). The application dossier of generic medicinal product must include a special part: the report on the bioequivalence study. The principle of this study is to facilitate the record since the toxico-pharmacological tests and clinical trials on the rights have already been ducts (reference medicinal product) and to demonstrate that the data on the pharmaceutical quality, effectiveness and safety remained without change compared to reference medicinal product. The bioavailability or bioequivalence may be determined by several methods in vivo or in vitro.

The choice of the method used depends on the objective of the study, analytical methods available and the nature of the product studied.

و النوعية الأخصائص نفس له دواء عن عبارة هو الجذبيس الدواء إن
و الشكل نفس له الأصلي، اءل لدو النشيط العنصر من الكيفية
الإد يائي، ال توافق رب نفس ي تميز

• "أك ثر" ال بديل وم تعادل، أساسا، متشابهه: إلى ت صدي فيه يمكن
ل لدواء المصنعة المذ تبرات على السلطات توجب ال سوق، في ل طرحه
الأصلي، الدواء مع لإد يائي ال تعادل إث بات الجذبيس

الملف" ي سمى لف،م في مبسطة العقاقير هذه ت تسجيل عملية إن
تقرير: خاص ق سم من الجذبيس لواء ل ترخيص ملف ي تكون، "المذ فف
الإد يائي، ال تعادل عن

حول المعطيات أن ت بين و الملف، ت سهيل على الدراسة هذه م بدأ ي ع تمد
ل لدواء ت تغير بالنسبة لم والسلامة ال فعالية الصيدلانية، الجودة
المرجعي،

على تجارب ب عدة الإد يائي ال تعادل و الإد يائي ال توافق ت تحديد يمكن
بهدف المناسبة الطريقة إختيار ي تعلق و الزجاج، داخل أو الإنسان
شملتها ال تي المادة بطبيعة و المتوفرة ال تحليلية الطرق الدراسة،
الدراسة،

BIBLIOGRAPHIE

1- AIACHE. J. M.

La biodisponibilité
Traité de biopharmacie et de pharmacocinétique
Ed. Vigot: les press de l'université de Monreale

2- AIACHE. J. M, DEVISSAGUET J.P, GUYOT-HERMAN. AM

Galinica II
Edition technique et documentation

3- ALEXANDRE. J. M ; DEVISSAGUET. J. P :

Biodisponibilité et bioéquivalence
Définitions, réalisation des études
INSERM ; 1980. Vol 96 pp 427-438

4- AL-JAZAIR AS. BHARETH S. EQTEFAN IS. AL- SUWAYEH SA.

Brand and generic medications: are they interchangeable?
Ann. Saudi Med. Jan-fev 2008; 28(1): 33-41

5- AL NASSER B.

Le sévoflurane et le propofol : l'original et le générique
Annales pharmaceutiques d'anesthésie et de réanimation vol 27, issue 1, january
2008 pp 120-122

6- ANNE BRISCILLE VLASTO

Brevets et médicaments en France, pourquoi l'application du droit des brevets
au médicament est elle autant critiquée?
Médecine et droit, vol 2007, issue 82, jan-fév 2007, pp 25-32

7- ANNE LISE DUCOURNAU

Débats auteurs des génériques des médicaments HDV : bioéquivalence et bio-
inéquivalence
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4034s2.htm

8- APV DIRECTIVE

Etude sur la biodisponibilité et la bioéquivalence
S.T.P. pharma 1988. 4 (6). Pp 504-508

9-Approved Drug products

17th ed. Washington. DC: U.S. Department of health and Human services. 1997 (rapport).

10-Approved Drug With Therapeutic Equivalence Evaluations.

6th ed. Rock-ville, Md: U.S. Department of health and Human Services, Food and Drug Administration; 1996 (raport)

11- Autorité du pharmacien dans le choix du produit (déclaration de la F.I.P à Vancouver en 1997)

Caducée 1998 ; 29 : 28-29

12- BALANT. L ; BECHTEL. P

Pharmacocinétique, conséquences lors du développement de nouveaux médicaments

Lettre du pharmacologue 1989, Vol3 ; n°5 ; pp 135-137.

13- BANAHAN III B. F, KOLASSA E. M

A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications.

Arch. Intern. Med. 1997; 157: 2080-2088

14- BERTHOMIER F, CHOPINEAU J.

Génériques et dépenses de santé

Actualités pharmaceutiques 1997 ; 349 :62-66

15- BOITEUX B.

Des génériques à la hausse aux Etats-Unis et en Allemagne

Pharmaceutiques 1994 ; 16 : 31-37

16- C. ELIE, Y.DE RYCKE, J-P. JAIS, R. MARRION-GALLOIS, P. LANDAIS

Aspects méthodologiques et statistiques des essais d'équivalence et de non-infériorité

Revue d'épidémiologie et de santé publique, vol 6, issue 4, august2008, pp 267-277

17- CADORINIGA CARRO. R.

La prescripcion de medicamentos genericos
An. Acad. Nac. Med. (madr) 1997; 114 (3) : 495-509

18- CANTOR L.B.

Ophthalmic generic drug approval process: Implications foe efficacy and safety.
J. Glaucoma. 1997; 6 (5) : 344-349

19- CAULIN C.

Quel dossier d'enregistrement pour un générique ?
La lettre du pharmacologue 1993 ; 7 (suppl au n °4) : 2-3

20- Circulaire du ministère de la santé publique

Mise en place du système de contrôle de qualité des principes actifs
Circulaire n°48/DMP/00 du 10 Décembre 1999, MSP Maroc

21- conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence

Partie A : formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques
1992

22- CORINE DABURON

Le médicament générique: un parcours semé d'obstacles
Médecine et droit, vol 2000, issue 43, jully-august 2000, pp : 17-22

23- CORREA C. M.

Brevets pharmaceutiques : un nouvel ordre mondial
Le point 1996 ; 22 : 20

24- COUET .W; REIGNER. B. G; FOURTILL. J.B

Bases pharmacocinétiques des études de biodisponibilité
Thérapie 1988, 43, 101-106

25- DE CARA J.M, CROSE S, FALK R.H.

Generic warfarin: A cost- effective alternative to brand- name drug or a clinical
wild card?
CHEST 1998; 113 (2): 261-262

**26- Drug price competition and patent term restoration act. U.S. Statutes at
large**

98 (1984): 1585 27 (rapport)

27- FALLET C.

L'Europe du médicament

Actualités pharmaceutiques 1997; 355: 22-27

28- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Abbreviated new drug application regulation, proposed rule

Federal register 1989 p 28938-42

29- FDA bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures

Fed- regist, 1997; 42: 1642-53

30- Federal Food, drug, and cosmetics act. US. Statutes at large

52 (1938): 1040 (rapport)

31- FERRY M.

DAKOTA PHARM, générations génériques

Actualités pharmaceutiques 1997; 350: 42-43

32- Generics medicines- can quality be assured?

Drug. Ther. Bull. 1997; 35 (2): 9-11

33- Génériques: Reconnaissance mutuelle ok

(pharmactualités)

Pharmaceutiques 1998 ; 59 :9

34- GEORGY HERLAKIAN

L'évolution du marché des génériques

Actualités pharmaceutiques octobre 2004 N° 434 ; pp 14-20

35- GERALD BEYLOT ; JACQUES BUXERAUD

Substitution

Actualités pharmaceutiques ; vol 47, N° FPC 12 décembre 2008 p 12

36- GILMAN JT, ALVAREZ LA, DUPHOMY M.

Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution.
Neurology 1993; 43: 2696-3

37- HAMLEY J. H, MAC. GREGOR. S. H, DUNBAR J. A, CROMARTY J. A.

Integrating clinical pharmacists into the primary health care team: a fram wok for national and cost-effective prescribing.
Scot. Med. J; 1997; 42 (1) : 4-7

38- HERMANI .N

Les médicaments biologiques ou bio médicaments
Repère médical N°2; 2006

39- HUICH. M; VRHOVAC. B; MACOLIC- SARINIC V; FRANCETIC. I; BAKRANI. I; GILJANOVIC. S

How safeare bioequivalence stadies in healthy volunteers?
Thérapie 95

40- Humphrey-Durham amendement

U.S. statutes at large 65 (1951): 648 (rapport)

41- IGBOKO E, THOMAS J.III.

Effect of generic scandal on determitributes in pharmacists' drug product choice decisions: prescandal and scandal mesures.
J. pharm. Market. Manage. 1991; 6: 3-19

42- IGOE G.

Decrease in 'pure generic' prescibing.
Ir. Med .J. 1997; 90 (5): 195

43- IMBS J-L, WELCH M.

La prévision des effets indésirables des médicaments par des études non cliniques est elle performante?
Annales pharmaceutiques françaises, vol 65, issue 5 ; septembre 2007 ; 292-297

44- instructions pour la présentation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain contenant des PA connus (instructions sur les génériques)

Swissmedic 2002

45- MOUNTASSIR. K

These: médicaments génériques: aspects technico-réglementaires et économiques au niveau national et international 2001
Faculté de médecine- casablanca

46- Kefauver-Harris drug amendment.

U.S. Statutes at large 76 (1962) : 780 (rapport)

47- L. BALANT, J. MAYER

Le cube pharmaceutique ? ASTRAL

48- LAMARQUE V. MERLE L.

Generics and substitution modalities: proposed methods for the evaluation of equivalence, traceability and pharmacovigilance reporting. Evaluation de direction de santé, sécurité et gestion de risque, Pfizer, Paris, France.
Thérapie, jul-augut 2008 ; 63 (4) : 301-9

49- Le marché des génériques en France.

Industrie santé/ ACIP. 1991 ; 159 : 13-8

50- L'industrie pharmaceutique au Maroc

Actualités 95/96

51- MARZO. A

Clinical pharmacokinetic registration file for NDA and ANDA procedures
Pharmacol res 1997 dec, 36(6): 425-50

52- MARZO. A

Open questions on bioequivalence: an updated reappraisal curr clinpharmacol
2007 may; 2(2): 179-89

53- MEYER BRIAN M.

FDA position of product selection for 'narrow therapeutic index drugs'
Am. J. Health. Syst. Pharm. 1997; 54 (14): 1630-2

54- MORISSON J.

Génériques sur répertoires
Pharmaceutiques 1997 ; n° 47 : 14-15

55- NATION. RL, SANSON. LN

Bioequivalence requirements for generic products

Pharmacol ther. 1994 Apr- may, 62(1-2) : 41-55

56- PASCAL BOUNABY

Les médicaments génériques: panacée ou illusion
Pharma-Flash, vol 30, N°1, 2003

57- PEARSON M.

Generic inhalers for ashma
BMJ. 1994 ; 309 (6966) : 1440

58- physicians are concerned about generic drug bioequivalence, but often unaware of FDA standards (news)

Am. J. Health-syst-pharm. 1997; 54 (24): 2799-2800

59- SABIR. R

Thèse : le générique au Maroc : intérêt, enjeux et perspectives. 2008
Faculté de médecine et de pharmacie- Rabat

60- ROQUIER-CHARLES. D.

Les génériques : menace ou espoir ?
Actualités pharmaceutiques 1997 ; 355 : 39-40

61- ROSIER PH, PIERRIN- LEPINAR S.

Enjeux du médicament générique en France
1993, Editions Frison Roche, 135 pages

62- ROUBY E.

E. T (Equivalents thérapeutiques) de Février 98 : l'affaire de faux/vrais génériques
Pharmaceutiques 1998 ; 55 : 11

63- SALVADO. A, OBACH. R, MORENO. J, DOMENECH. J.

Biodisponibilité relative du paracétamol chez l'homme.
STP. pharma. 1990. 6 (3) 148-152

64- SPINO. M ; TSANG. YC ; POP. R

Dissolution and in vivo evidence of differences in reference products: impact on development of generic drug
Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2000 Jan-Mar; 25(1): 18-24

65- SOMMACALI.

Le contexte d'émergence des génériques
Industrie santé/ Acip 1991 ; 159 : 19-21

66- TARTAR. A

Le médicament: nouveaux outils de la recherche pharmaceutique préclinique
Annales pharmaceutiques françaises, vol 63, issue 2 ; pp 114-116 Mars 2005

67- TESSEYRE M.

Introduction et définition des médicaments génériques
Labo pharma- probl. Tech. 1983; 31 (329): 145-6

**68- TSCHABITSCH. D ; PLATZER. P ; BAUMGARTEL. C;
MULLNER. M**

Generic drugs : quality, efficacy, safety and interchangeability
Wien klinw ochensch, 2008; 120(3-4): 63-9

69- VALLEE J. P.

Génériques et droit de substitution
La presse médicale 1999 ; 28 (10) : 535-38

70- VALLEE S.

Les génériques tardent à s'imposer au Maroc
Conjoncture 1998 ; 778 : 22-25

71- VAQUEZ E, I. MIN D.

Transplant pharmacists' opinion on generic product selection of critical-dose drugs.
Am j. health-system-pharm. 1999; 56: 615-21

72- VERRAIN A.

Médicaments génériques : problèmes posés par les matières premières
4^{ème} colloque D.PHM/INSERM, l'Europe du médicament : réalités et ambitions
INSERM 1990 ; 213 : 113-6

73- VIGOUROWX. F.

Les conditions juridiques et techniques préalables à l'enregistrement des copies
de spécialités pharmaceutiques
S.T.P. Pharma. 1988 ; 4 (8) : 709-713

74- WELTY T. E, PICKERING P. R, HALE B. C, ARAZI R.

Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine
Ann. Pharmacother. 1992; 26: 775-7

75- YARNALL W.

Generic substitution: therapeutic equivalence and containment
Am. Drug. 1994; 210: 59-68

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

التعادل الإحيائي للأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: مريم أملاح زوجة الدكتور حميمش

المزداة في: 18 نونبر 1983 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأدوية البديلة – التوافر الإحيائي – التعادل الإحيائي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد: محمد حصار

أستاذة في علم الصيدلة

السيدة: أحلام رضى

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد: حميد بن زيان

أستاذ مبرز في علم الصيدلة السريرية

أعضاء

}