

Ministère de la Santé
Sous le patronage de Monsieur le Ministre de la Santé

LNCM Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

Bioéquivalence
Enjeux et Défis

THÈMES

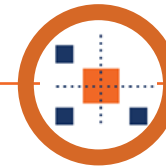
- 1 Nouvelles exigences réglementaires
- 2 Aspects pratiques, éthiques et protection des données
- 3 Evaluation et analyse
- 4 Traitement des résultats
- 5 Etudes *In vitro*
- 6 Le Maghreb : Atouts pour l'Afrique

Congrès International Du Laboratoire National De Contrôle Des Médicaments

5 et 6 Avril 2019 à l'hôtel El Mouradi, Gammarth, Tunis

www.lncm.tn

La méthodologie des études de bioéquivalence

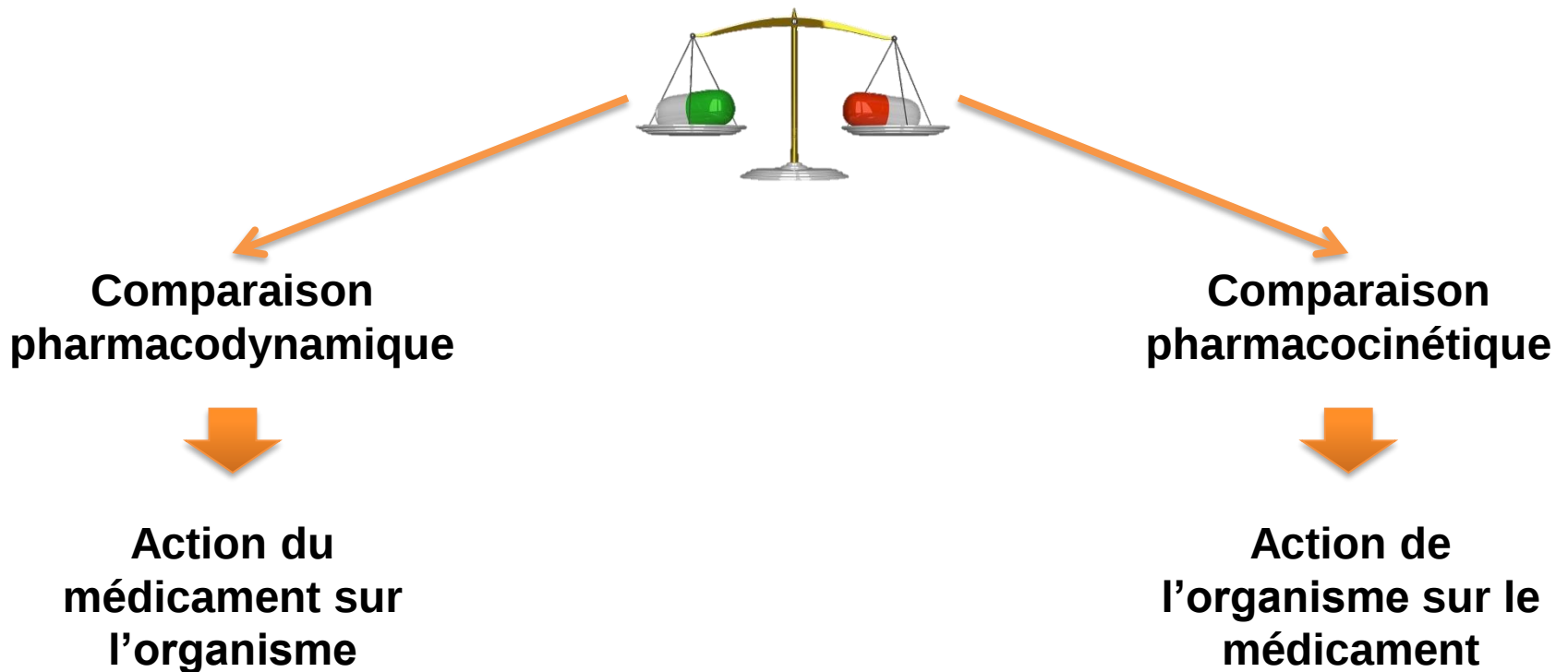


Dr Rabie Razgallah

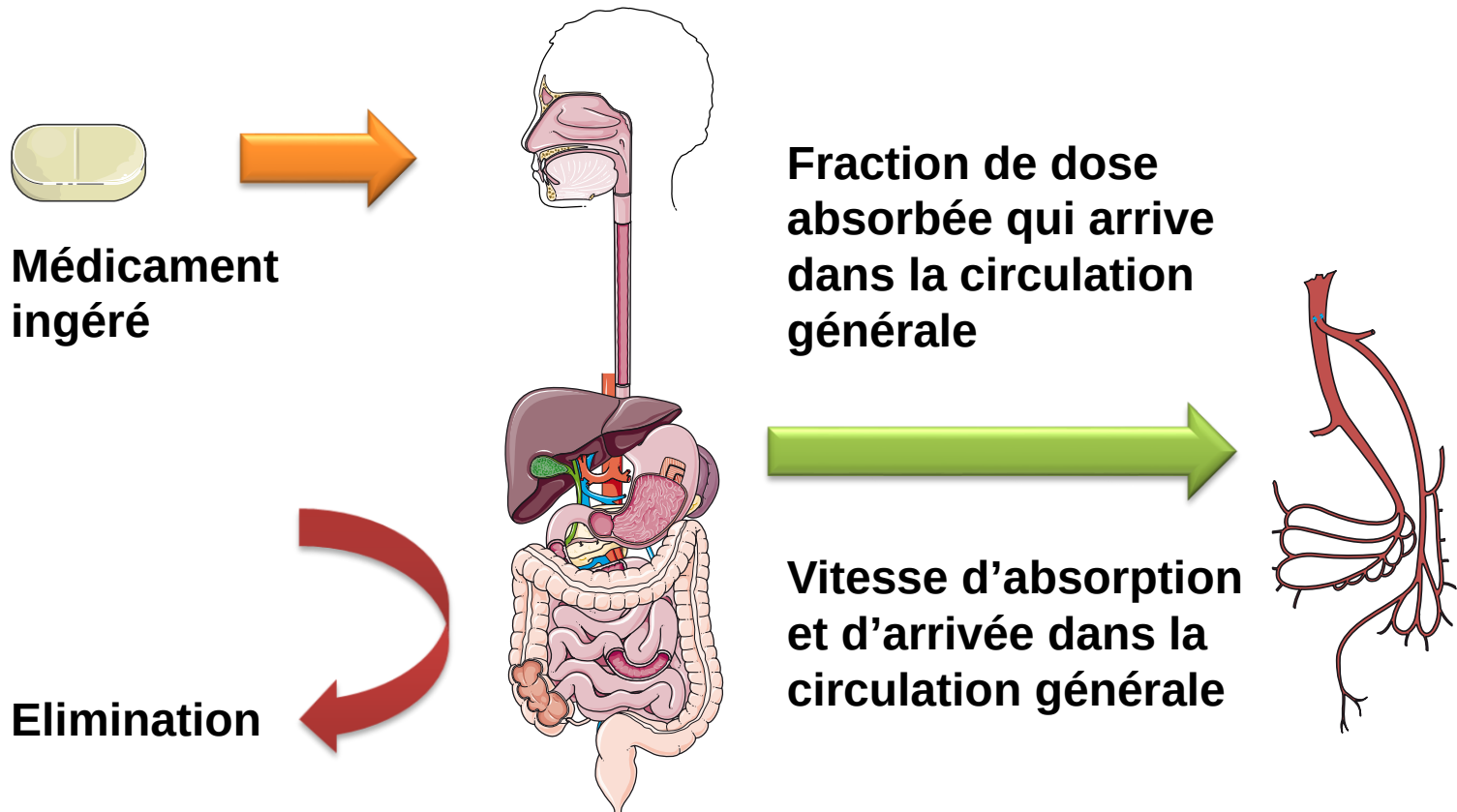
Managing Partner

DACIMA Consulting – Tunisia 2019

Equivalence Générique | Princeps



Biodisponibilité





LES ESSAIS DE BIOEQUIVALENCE : CONCEPTS ET PARAMETRES D'EVALUATION

HANEN GOZZI¹, ZOUHEIR SAHNOUN¹, SERRIA HAMMAMI¹, AHMED HAKIM¹, LOBNA BEN MAHMOUD¹, ABIR ZENAZEN², KHALED MOUNIR ZEGHAL¹

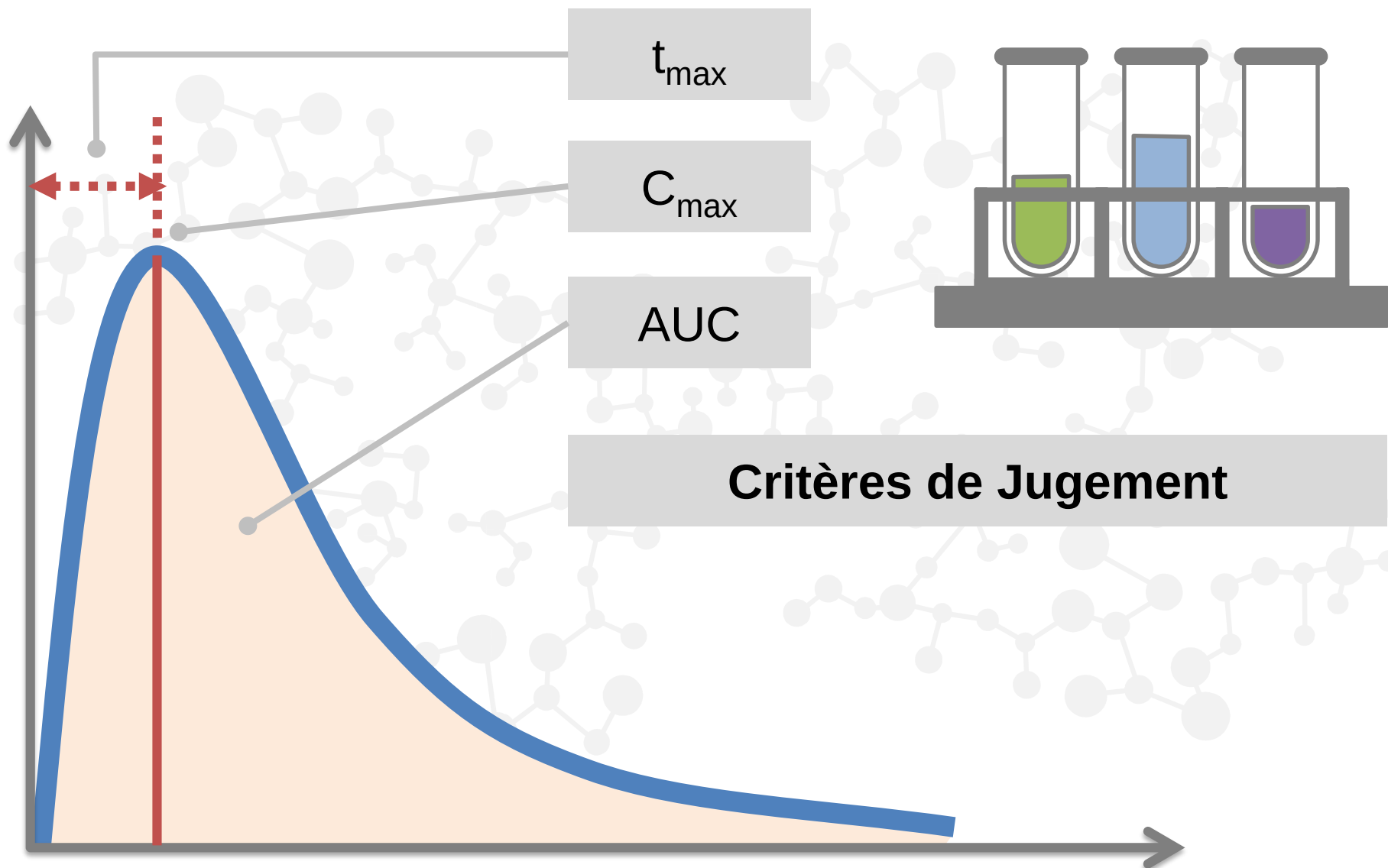
1-Laboratoire de pharmacologie - Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

2-Laboratoire de bactériologie – CHU Habib Bourguiba de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

Comparer deux
médicaments sur la
base de leur
biodisponibilité

Plusieurs définitions

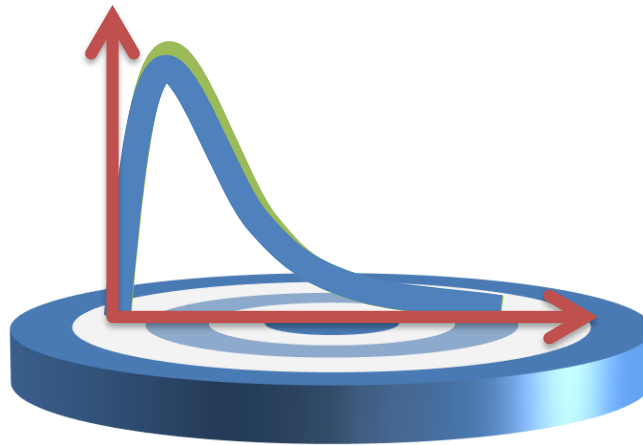
Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités respectives (vitesse et intensité d'absorption), après administration à la même dose molaire, sont comparables à un degré tel que leurs effets, aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité, sont essentiellement similaires [17].



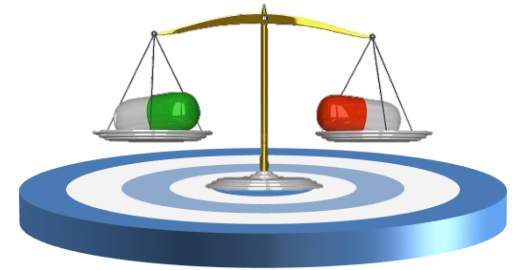
Postulat de bioéquivalence



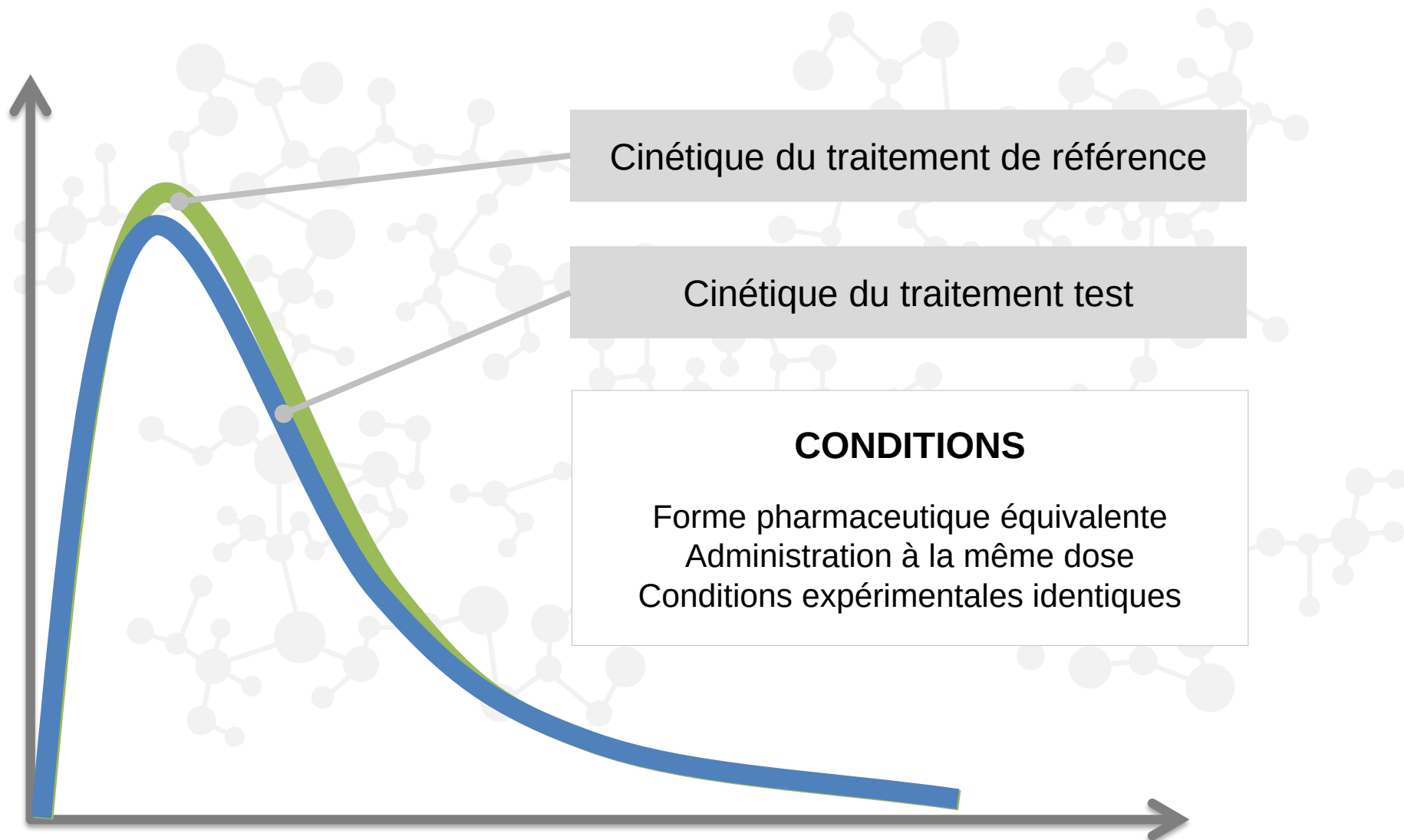
**Concentrations
similaires**



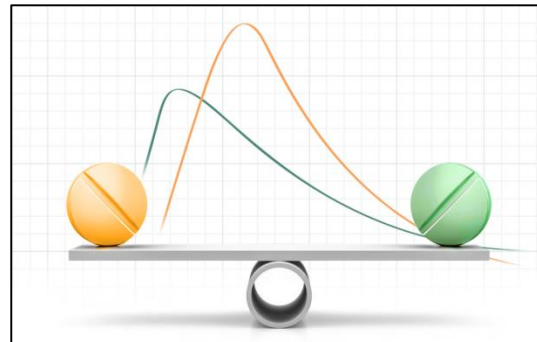
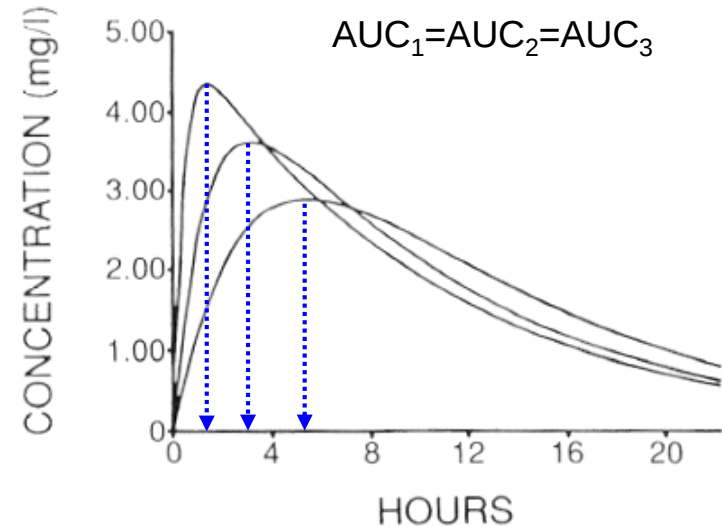
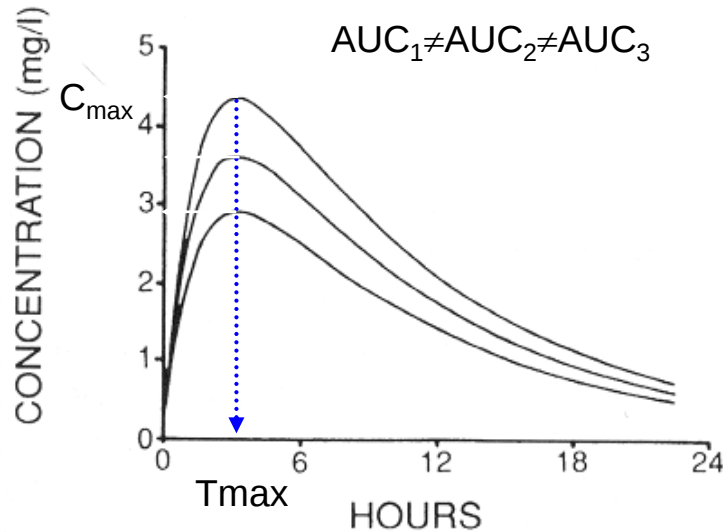
**Cinétiques
similaires**



**Effets
équivalents**



Absence de bioéquivalence



Problématique à considérer

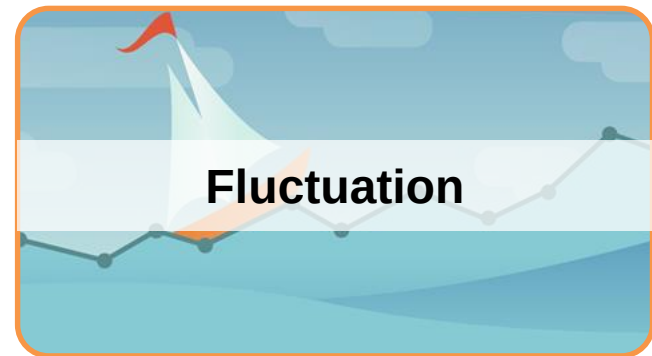
Les études cliniques sont perturbées par deux principes
L'INCERTITUDE & LA FLUCTUATION



Incertitude



METHODOLOGIE

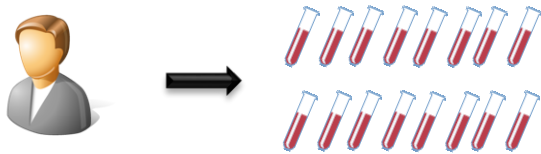


Fluctuation

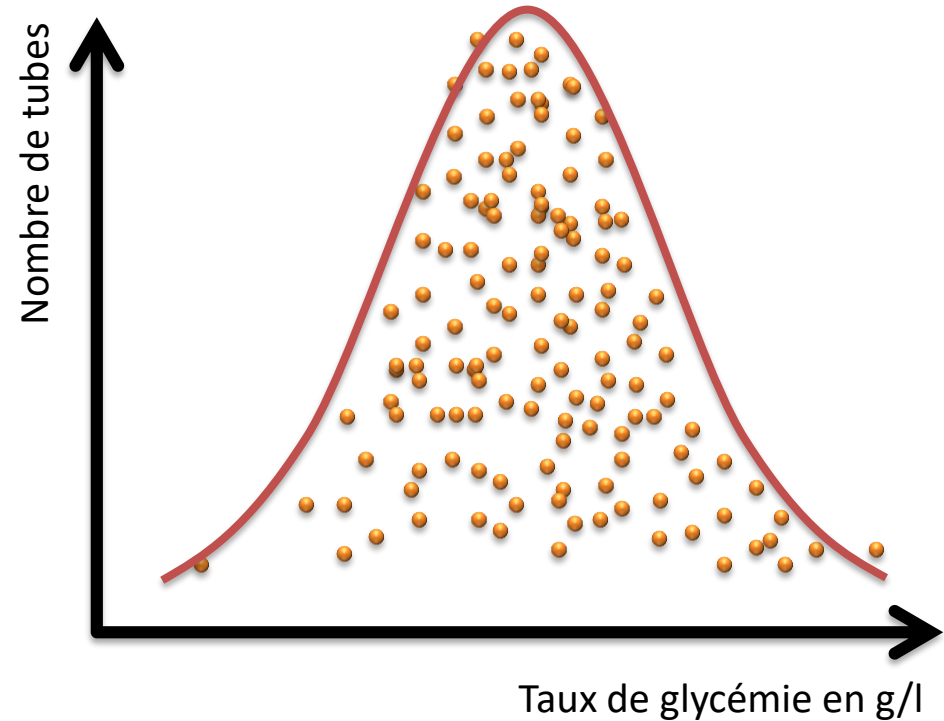


ANALYSE STATISTIQUE

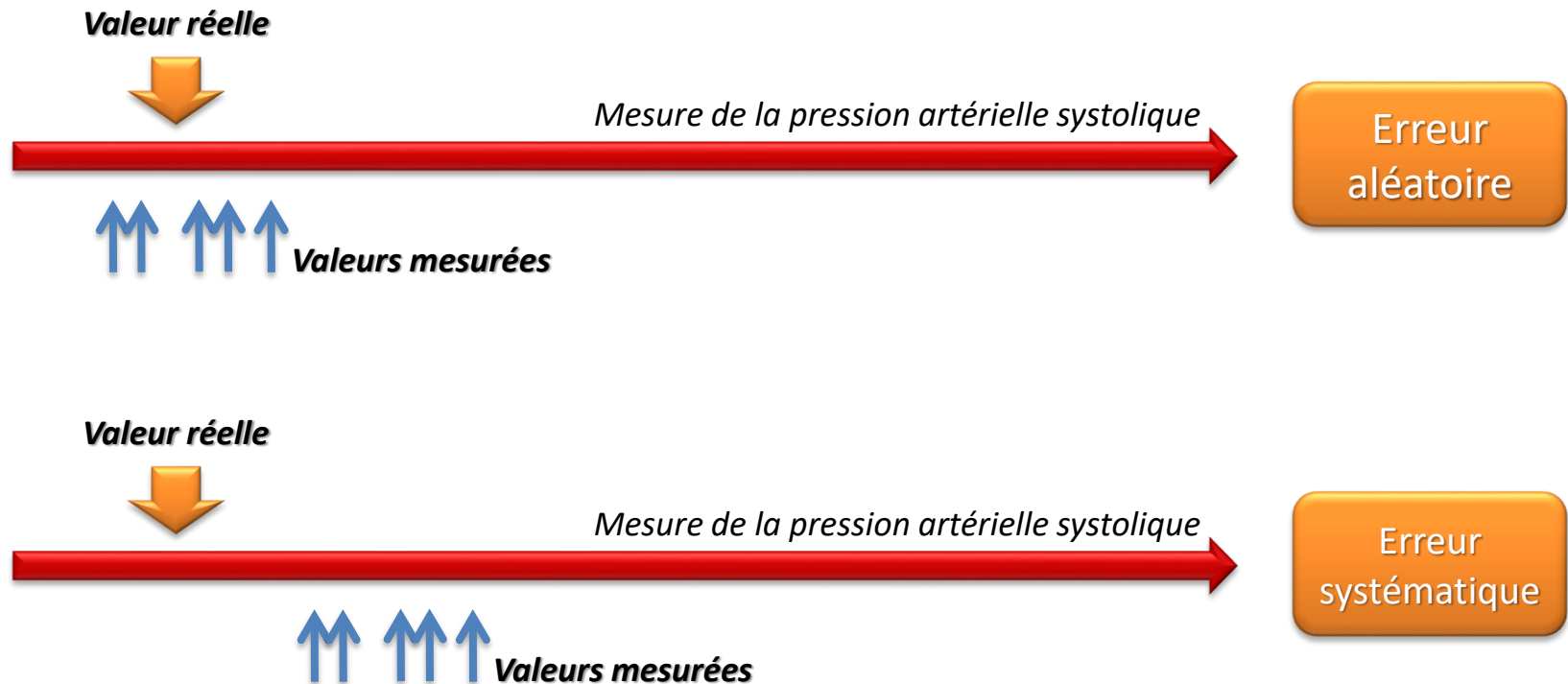
L'incertitude de la mesure (exemple)



Le même prélèvement
réparti en plusieurs tubes
étiquetés différemment



L'incertitude de la mesure (exemple)



Comment réduire l'incertitude ?

RANDOMISATION



AVEUGLE



**Principales considérations méthodologiques
des études de bioéquivalence**

Autres considérations générales



Réduire la variabilité due à l'incertitude à tous les niveaux de l'expérimentation

Le sujet est son propre témoin. Il reçoit les deux traitements de l'étude (Test & Référence) séparés par une période de lavage



Plan expérimental (factoriel, apparié)

Schéma de l'étude



01

Première
séquence
de l'étude

Groupe 1



Groupe 2



02

Deuxième
séquence
de l'étude



Période de lavage



Autres considérations générales



Réduire la variabilité due à l'incertitude à tous les niveaux de l'expérimentation

Critères d'inclusion

*Démographie (Sexe, Age, BMI)
Contraception assurée
Bonne condition physique*

Critères de non inclusion

*Grossesse ou allaitement
Pathologie évolutive
Médication en cours
Atopie, sérologie positive
Donneur de sang, etc.*



Standardisation des sujets sains

Autres considérations générales



Réduire la variabilité due à l'incertitude à tous les niveaux de l'expérimentation

Etude à Jeun

Jeune amorcé la veille (10h au minimum jusqu'à 4h après prise du traitement)

Etude non à Jeun

Repas (hypercalorique + gras) consommé après 10h de jeune).



Condition expérimentale (In vivo)

Autres considérations générales



Réduire la variabilité due à l'incertitude à tous les niveaux de l'expérimentation

Validation de la méthode bioanalytique & Standardisation des horaires des prélèvements sanguins



Etalonnage de la mesure (analytique)

Schéma de l'étude



Approbation éthique & réglementaire



Eligibilité des volontaires sains



Consentement éclairé des volontaires



Inclusion des sujets de l'étude



Randomisation des volontaires



Première séquence analytique



Groupe 1 : T
Groupe 2 : R



Prélèvements biologiques

Schéma de l'étude



Retour au domicile des
sujets sains



Période de lavage



Réadmission des
volontaires



Deuxième séquence
analytique avec
croisement



Groupe 1 : T $\rightarrow$ R
Groupe 2 : R $\rightarrow$ T



Prélèvements
biologiques



Retour au domicile des
sujets sains & clôture

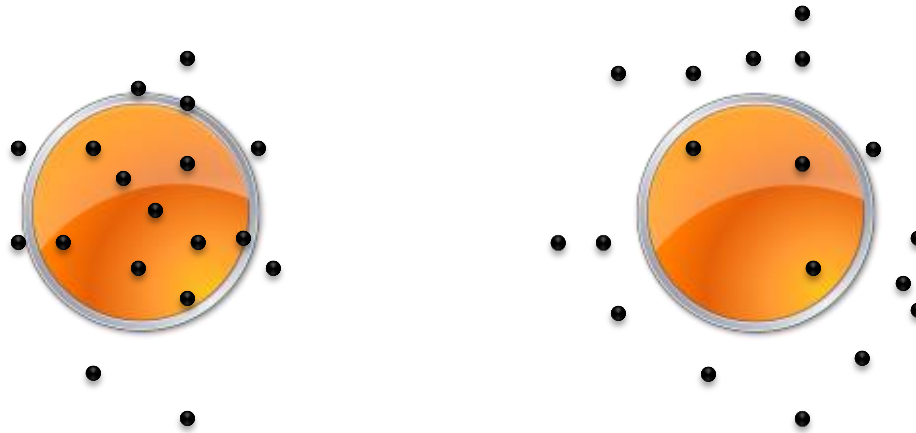


Analyse de la
pharmacocinétique

Evaluation du critère de jugement

La comparaison des paramètres cinétiques des deux traitements de l'étude (référence & test) se fait par un test statistique

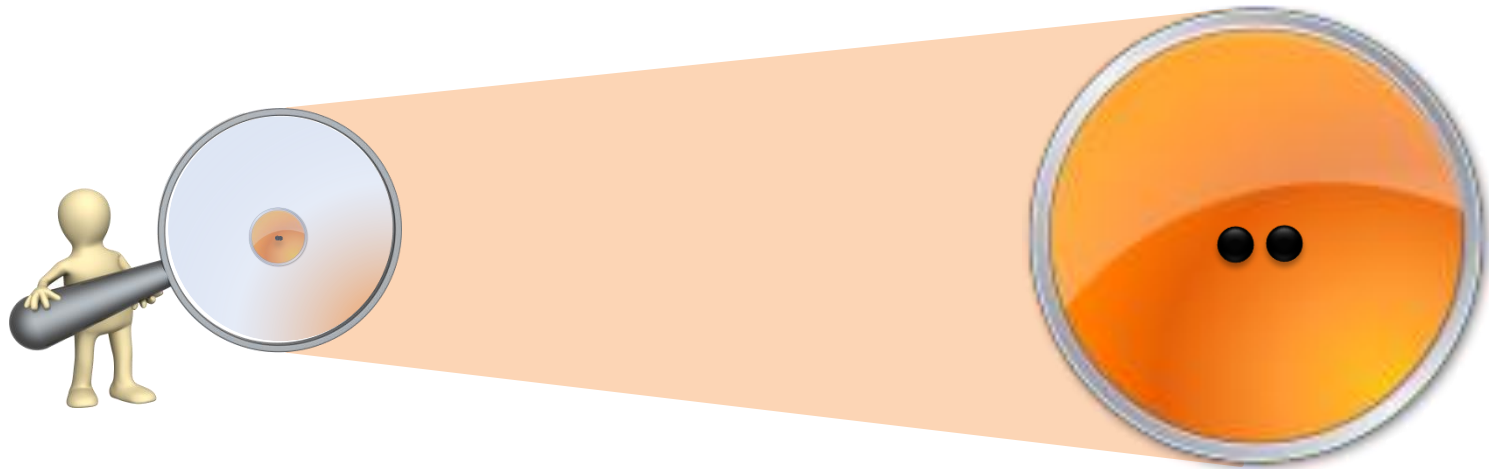
➔ « p » : Signification statistique



Le degré de signification identifie des différences d'ordre statistique

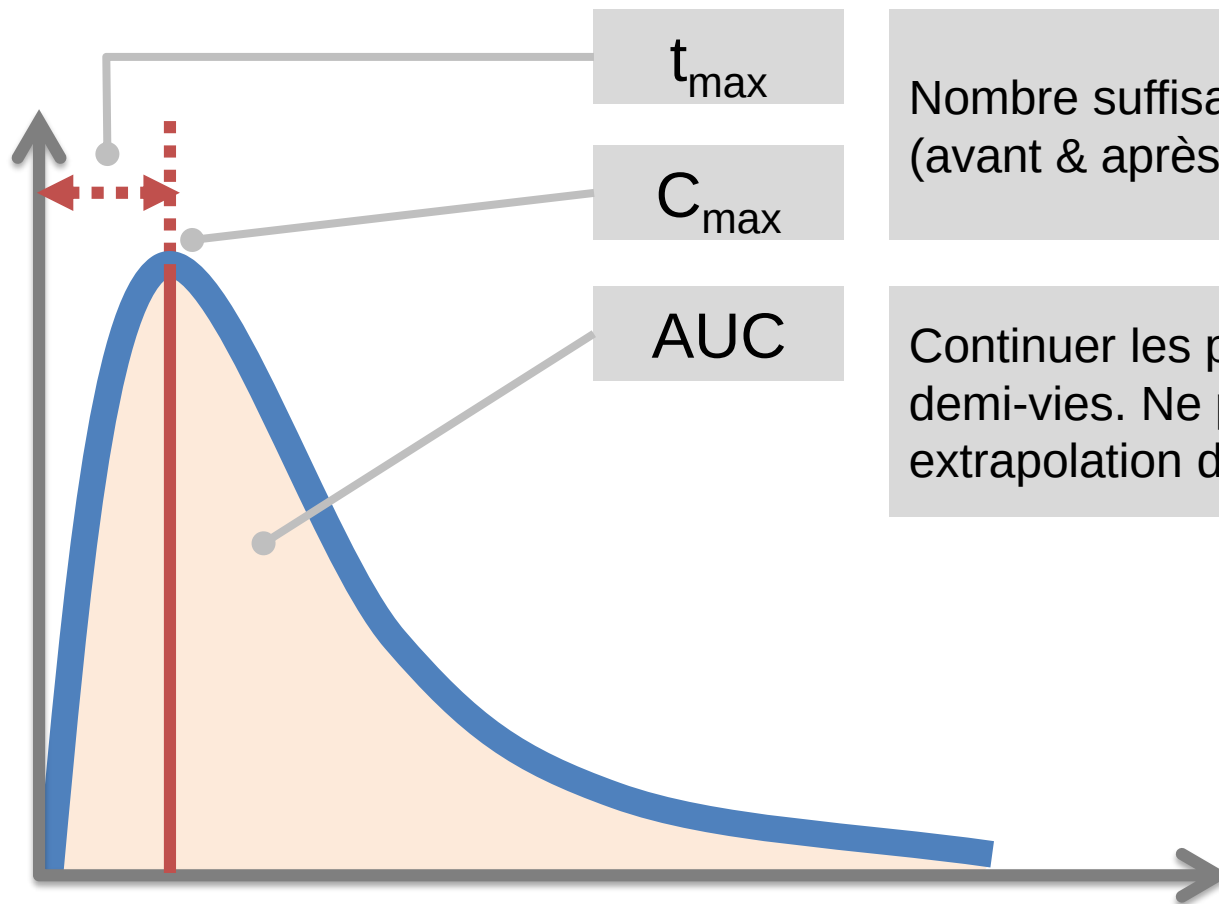
Evaluation du critère de jugement

La comparaison des paramètres cinétiques est-elle assez puissante pour détecter une réelle différence ?



La puissance permet de déceler les différences statistiques, qui sont difficiles à voir

Evaluation du critère de jugement



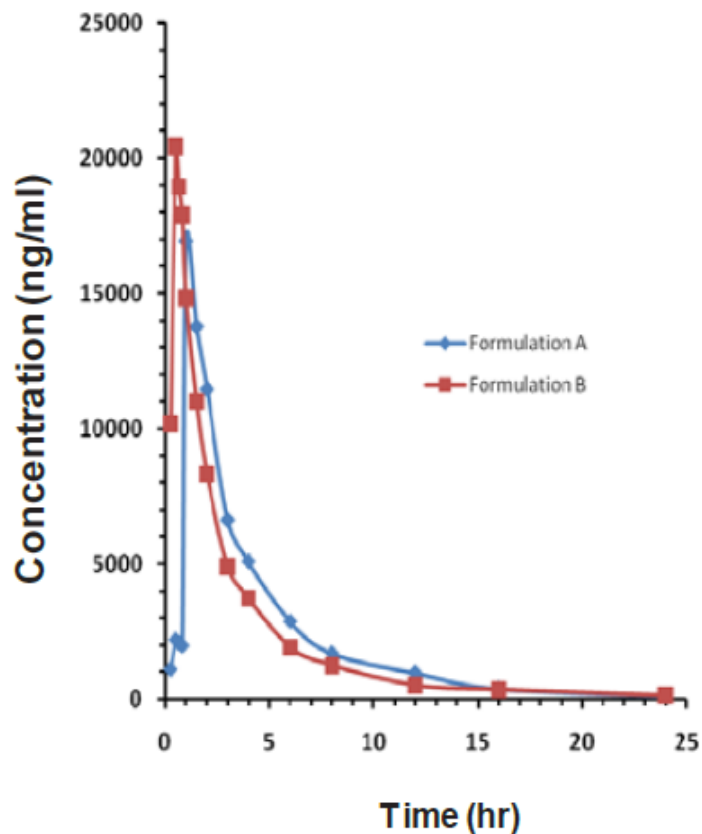
Nombre suffisant des prélèvements
(avant & après $t_{\max}$ & $C_{\max}$)

Continuer les prélèvements > 4
demi-vies. Ne pas tolérer une
extrapolation de l'AUC > 15-20%

Current Issues on Bioavailability and Bioequivalence Determination

Chyung S. Cook*

Baxter Healthcare, USA



Pharmacodynamic Studies to Demonstrate Bioequivalence of Oral Inhalation Products

Leslie Hendeles,^{1,7} Peter T. Daley-Yates,² Robert Hermann,³ Jan De Backer,⁴ Sanjeeva Dissanayake,⁵ and Stephen T. Horhota⁶

Pharmacokinetics of Orally Inhaled Drug Products

Günther Hochhaus,^{1,6} Stephen Horhota,² Leslie Hendeles,³ Sandra Suarez,⁴ and Juliet Rebello⁵

Topics related to Bioequivalence

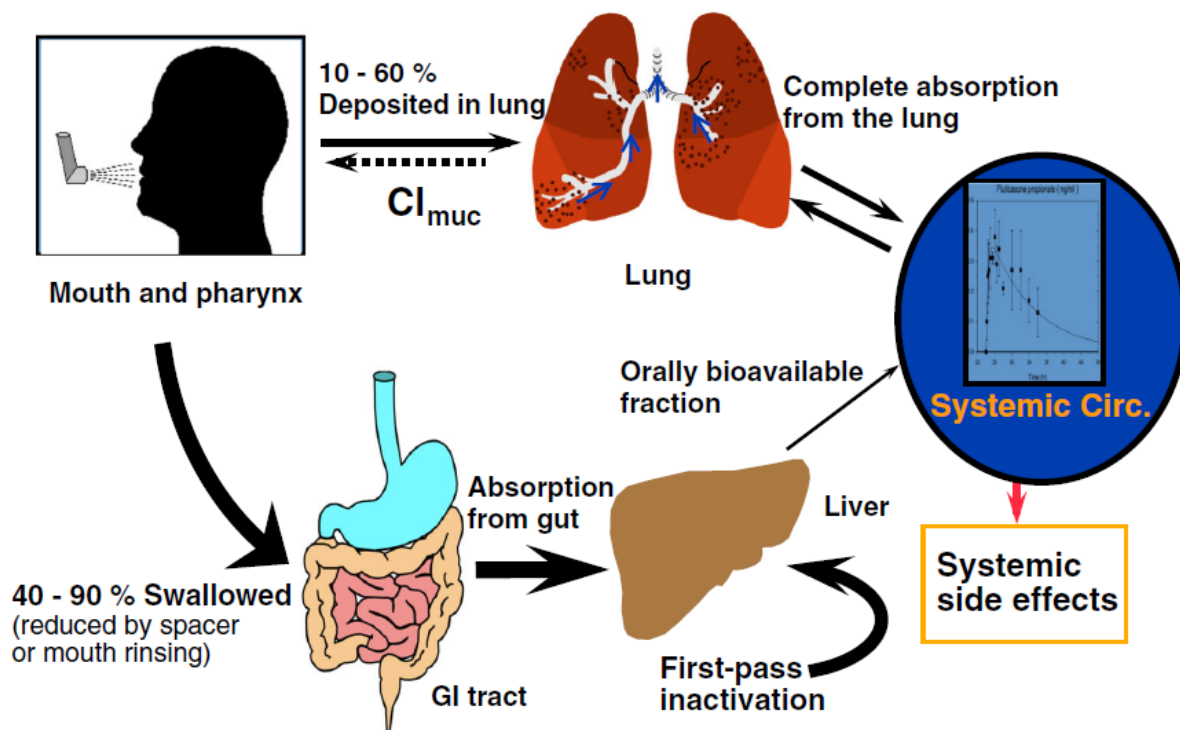


Fig. 1. Scheme describing the fate of inhalation drugs



Bioavailability and Bioequivalence

By Shein-Chung Chow

Table 1. Crossover designs for two formulations.

Sequence	I	II	III	IV
<i>Standard crossover design period</i>				
1	R	T	–	–
2	T	R	–	–
<i>Balaam design period</i>				
1	T	T	–	–
2	R	R	–	–
3	R	T	–	–
4	T	R	–	–
<i>Two-sequence dual-design period</i>				
1	T	R	R	–
2	R	T	T	–
<i>Four-sequence optimal design period</i>				
1	T	T	R	R
2	R	R	T	T
3	T	R	R	T
4	R	T	T	R



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.



- 



Merci!