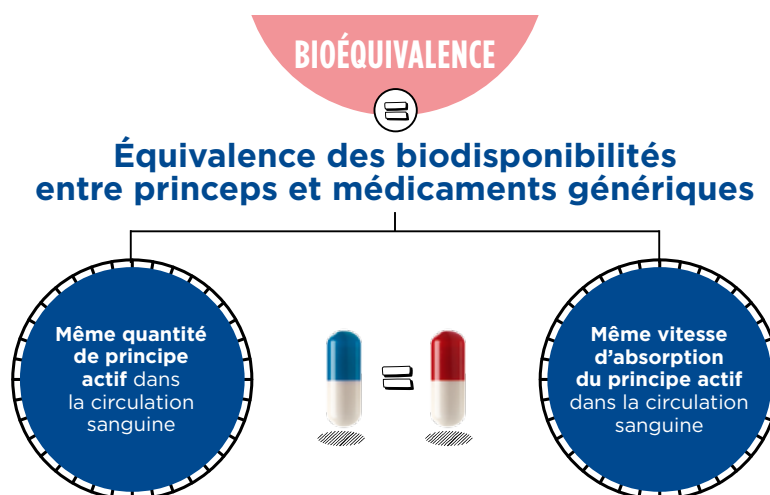


MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

Le point sur la bioéquivalence

JUN
2016

ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE (EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ) : LA PREUVE PAR LA BIOÉQUIVALENCE

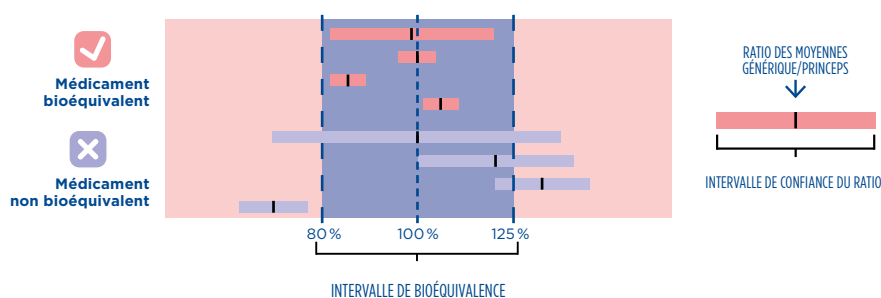


LA COMPARAISON ENTRE LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ET SON PRINCEPS EN PRATIQUE

Les essais de bioéquivalence s'appuient sur la comparaison statistique médicament Générique vs Princeps de 2 paramètres d'exposition systémique au médicament :

- l'aire sous la courbe (AUC, pour «Area Under the Curve») des concentrations en fonction du temps qui permet d'estimer l'étendue de l'absorption ;
- la concentration maximale (Cmax), mesurée au temps (Tmax), permettant d'apprécier la vitesse à laquelle le principe actif se retrouve dans l'organisme.

- Pour conclure à la bioéquivalence entre les deux médicaments, l'intervalle de confiance du ratio des moyennes médicament Générique/Princeps doit être entièrement compris dans l'intervalle [80 % ; 125 %].
- Cet intervalle de [80 % ; 125 %] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20 % n'a que peu de conséquences cliniques (efficacité/sécurité).



La Food and Drug Administration (FDA) a constaté, dans une analyse rétrospective⁽¹⁾ incluant 2070 études de bioéquivalence soumises entre 1996 et 2007 dans des dossiers de médicaments génériques, que **la différence des AUC et Cmax entre médicament générique et médicament princeps était en moyenne inférieure à 5%**.

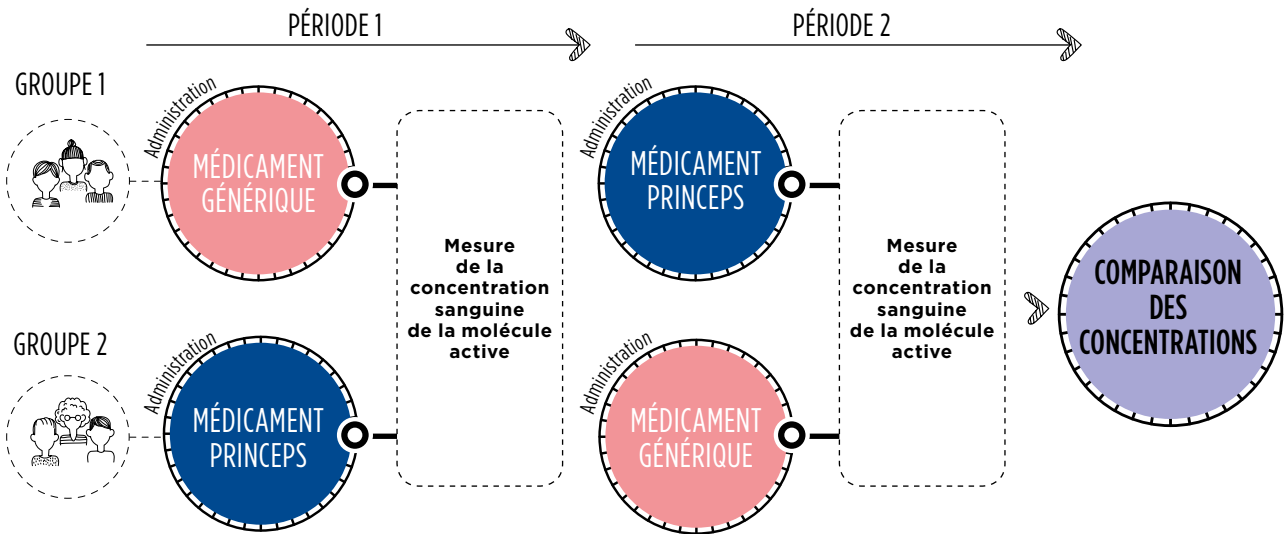
(1) Davit BM et al, Ann Pharmacother, 2009.

+ À NOTER

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (concentrations toxiques proches des concentrations efficaces), de faibles variations de dose ou de concentration peuvent être à l'origine de différences importantes d'efficacité ou de tolérance. C'est pourquoi, pour ces médicaments, l'intervalle d'acceptabilité de la bioéquivalence est resserré [90 % ; 111%].

ZOOM SUR LE SCHÉMA STANDARD D'UNE ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE

PARTIE CLINIQUE



- Étude réalisée chez des volontaires sains, afin de réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie.
- Essai croisé: chaque volontaire est son propre témoin.

L'évaluation de la qualité de l'étude de bioéquivalence d'un médicament générique fait partie intégrante de l'évaluation d'une demande d'AMM.

Sont notamment pris en compte :

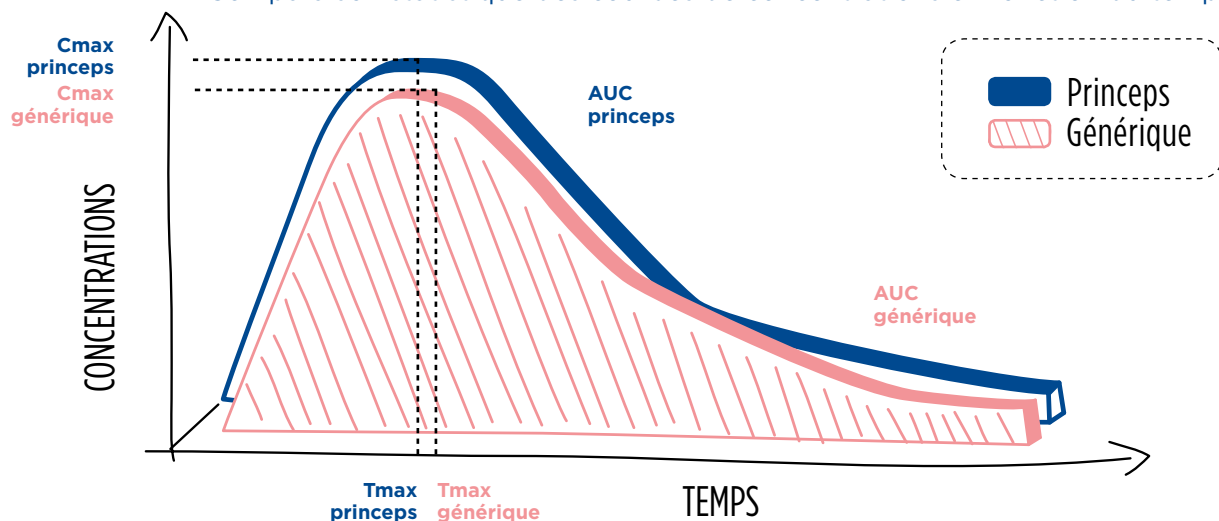
- le nombre de volontaires ;
- la qualité de la méthode de dosage du principe actif dans le sang ;
- les méthodes statistiques utilisées pour les calculs.

+ À NOTER

L'évaluation de la qualité et de la conformité des études de bioéquivalence est basée sur des critères cliniques, bioanalytiques, pharmacocinétiques et statistiques.

PARTIE BIOANALYTIQUE

Comparaison statistique des courbes de concentrations en fonction du temps



Les étapes de la comparaison statistique sont les suivantes :

- ① Calcul des moyennes de Cmax et d'AUC pour chaque médicament (générique et princeps).
- ② Calcul du ratio des moyennes (Générique/Princeps).
- ③ Calcul d'un « intervalle de confiance à 90% » pour ce ratio, c'est-à-dire l'intervalle dans lequel la vraie valeur du ratio des moyennes a 9 chances sur 10 de se trouver.