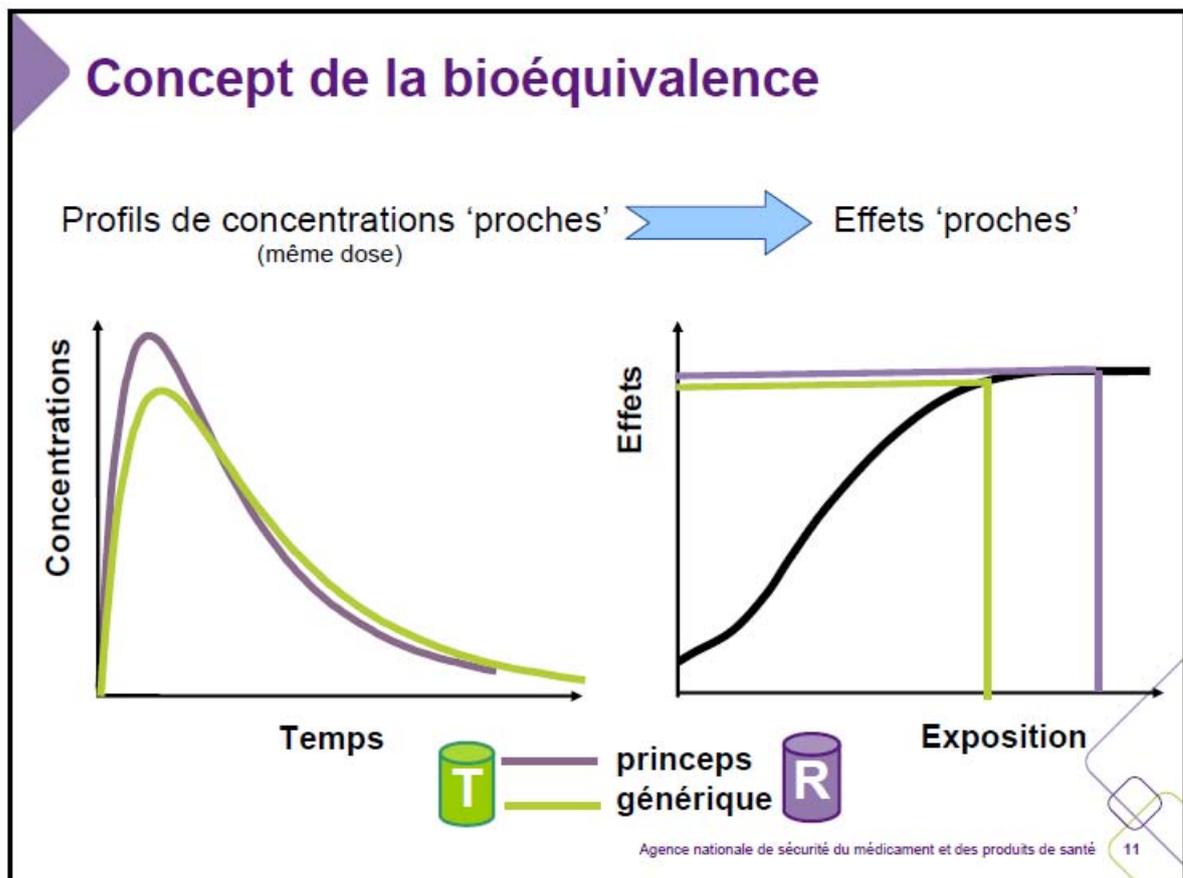


Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ?

La preuve de l'efficacité du médicament générique est apportée dans le dossier biopharmaceutique, par les données de biodisponibilité du médicament générique par rapport au médicament de référence.

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus. Ainsi pour les médicaments génériques, il faut démontrer que la biodisponibilité du médicament générique est équivalente à celle du médicament de référence. On parle alors de bioéquivalence. Si la bioéquivalence par rapport au médicament de référence est démontrée lors l'exposition à la substance active sera identique entre le médicament générique et le médicament de référence. Si l'exposition est équivalente alors l'efficacité du médicament générique (l'effet pharmacodynamique) sera identique à celle du médicament de référence (Figure).



Comment sont réalisés les essais de biodisponibilité / bioéquivalence ?

Les protocoles d'un essai de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

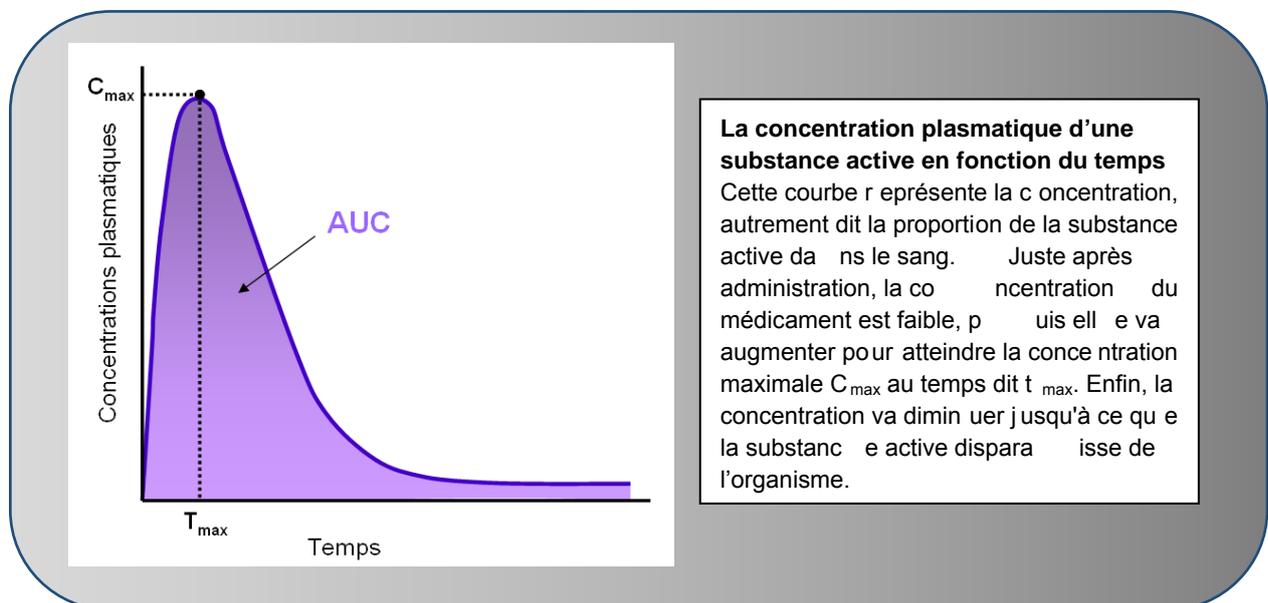
Les essais de bioéquivalence sont réalisés généralement chez des volontaires sains (en général, 12 à 36 sujets), issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...) à qui l'on administre une dose unique de médicament générique et de médicament de référence dans des conditions standardisées (par exemple, le plus souvent à jeun). La plupart du temps, chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le médicament de référence (dans un ordre défini de manière aléatoire) en respectant un temps de latence entre les deux prises (phase de 'wash-out'). Ainsi chaque patient sera son propre témoin. On parle alors d'essai croisé (*cross-over*).

Après l'administration du médicament, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et une durée définies afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps.

Les échantillons plasmatiques sont analysés suivant des méthodes analytiques validées.

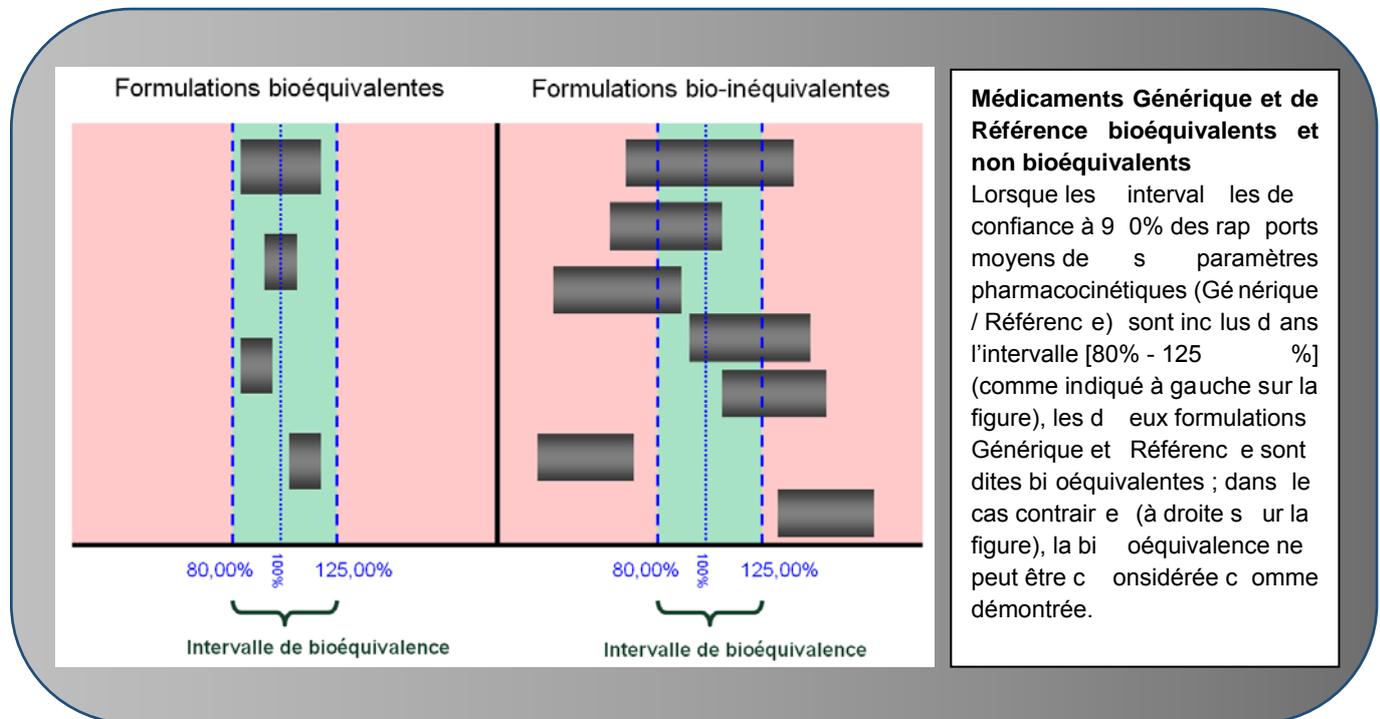
A partir de ces résultats de dosage plasmatique, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les biodisponibilités du médicament générique et du médicament de référence. Il s'agit de :

- la concentration maximale dans le plasma en principe actif atteinte (notée C_{max}) après administration orale, au temps T_{max} , (temps de la C_{max})
- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée **AUC** pour *Area Under the Curve*) qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation générale.



Ces paramètres sont définis pour chaque volontaire, pour le médicament générique et celui de référence. Les deux courbes obtenues sont ensuite comparées. Les moyennes de l'AUC du médicament générique et du médicament de référence sont calculées. Puis le ratio générique / référence de ces moyennes avec un intervalle de confiance à 90% [IC90] est déduit. Un intervalle de

confiance de 90% signifie qu'il y a 9 chances sur 10 de trouver la valeur dans cet intervalle. Ces mêmes calculs sont réalisés pour le C_{max} et le T_{max} . La bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% du ratio générique / référence de ces valeurs se trouve entre 80% et 125%.



Quand peut-on dire que la bioéquivalence est démontrée ?

Le médicament générique est bioéquivalent au médicament de référence quand l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes (par exemple, moyenne de l'AUC générique / moyenne de l'AUC référence) a 9 chances sur 10 d'être compris entre 80% et 125%.

Lorsque la bioéquivalence est démontrée, la variation en principe actif entre le médicament générique et le médicament de référence ne peut pas dépasser $\pm 5\%$. Il est essentiel de rappeler que cette variabilité, due à l'imprécision des méthodes de dosage des échantillons et à la variabilité intra et interindividuelles, n'est pas spécifique aux médicaments génériques mais est également retrouvée pour les médicaments de référence. En effet, la réglementation européenne admet une variabilité de principe actif de $\pm 5\%$ dans le produit fini pour tous les médicaments (médicaments génériques ou de référence).

Ainsi, la différence de ces paramètres cinétiques entre un médicament générique et un médicament de référence ne varie pas plus que celles retrouvées entre différents lots de fabrication d'un même médicament de référence.

Une analyse rétrospective conduite par la FDA (Food & Drug Administration, équivalent américain de l'ANSM) sur 2070 études de bioéquivalence menées entre 1996-2007 a montré que la différence moyenne (\pm écart-type) des AUC et C_{max} entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56% (\pm 2,85%) et de 4,35% (\pm 3,54%).

Dans le cas de médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire lorsque l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible, l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence est resserré [90,00 %-111,11 %].

Le dossier de bioéquivalence fourni à l'appui d'une demande d'AMM de générique devra décrire le protocole expérimental suivi pour l'essai de bioéquivalence, présenter les validations analytiques réalisées, fournir les résultats de paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.

Cas particuliers : Il est à noter que l'étude de bioéquivalence n'est pas toujours nécessaire. C'est le cas par exemple, de médicaments administrés par voie intravasculaire. Dans ce cas précis, la bioéquivalence est évidente. En effet, il n'y a pas de phase d'absorption et la totalité du médicament administré est biodisponible puisque toute la dose est directement présente dans la circulation sanguine. Dans ce cas, le dossier pharmaceutique devra apporter la preuve de la similarité sur les aspects qualités entre le générique et la référence.

Les cas et les conditions d'exonération sont décrits dans la ligne directrice de l'EMA citée plus haut.