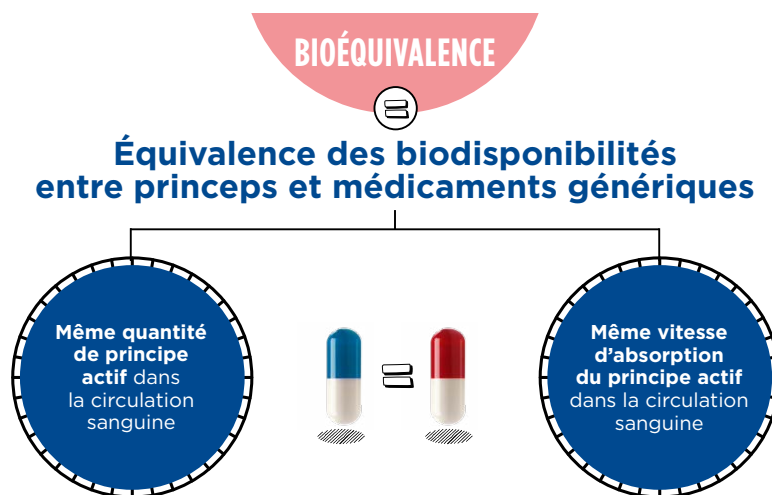


# MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

## Le point sur la bioéquivalence

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

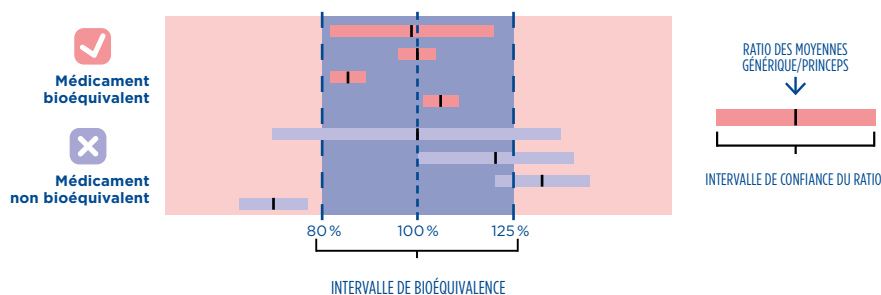


## LA COMPARAISON ENTRE LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ET SON PRINCEPS EN PRATIQUE

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<sup>(1)</sup> 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%**.

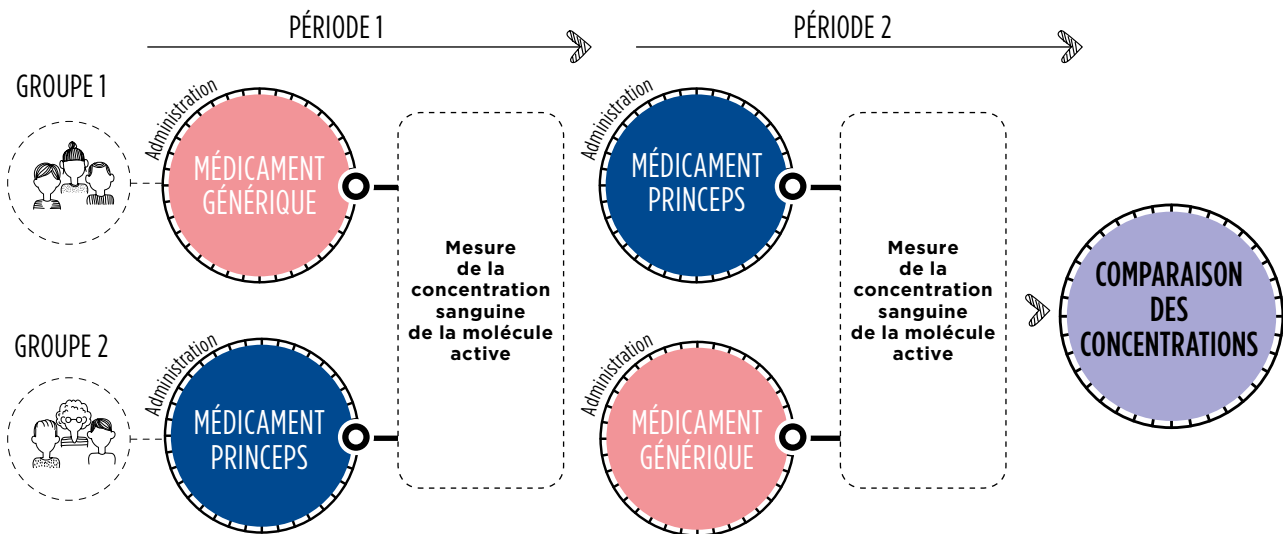
(1) Davit BM et al, Ann Pharmacother, 2009.

### + 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 :

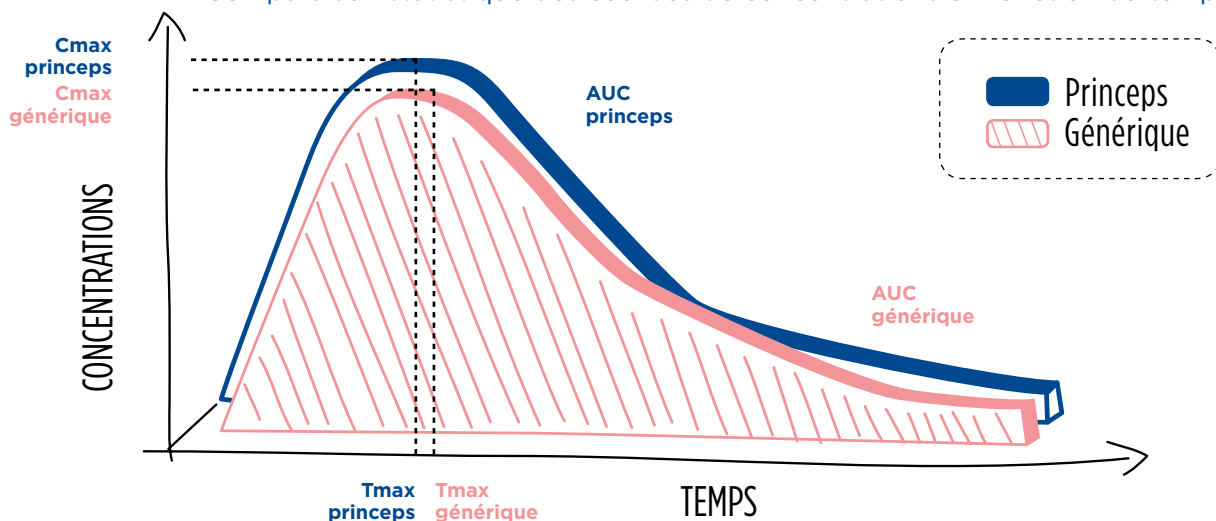
- le nombre de volontaires ;
- la qualité de la méthode de dosage du principe actif dans le sang ;
- les méthodes statistiques utilisées pour les calculs.

### + 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.