

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida  
جامعة سعد دحلب البليدة  
Faculté de Médecine - Département de Pharmacie  
كلية الطب - دائرة الصيدلة

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Intitulé :

## Etat des lieux sur les études de bioéquivalence en Algérie

Présenté par :

- GHRITLI Ferial
- HERAOUI Lila
- TAMBA Imene

Membres du jury :

<b>Promotrice :</b>	<b>Dr. BENHAMIDA.S</b>	Pharmacienne Maitre-Assistante en Pharmacologie
<b>Co-promotrice :</b>	<b>Dr .ABERBACH.N</b>	Pharmacienne Galéniste
<b>Présidente de Jury :</b>	<b>Pr. BENAZIZ.O</b>	Pharmacienne Professeur en Galénique
<b>Examineur :</b>	<b>Dr. MAMMERI.K</b>	Pharmacien Maitre-assistant en Toxicologie
<b>Examinatrice :</b>	<b>Dr. BENGUERGOURA.H</b>	Maitre Conférence B en Chimie



# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu, de nous avoir accordé santé, force, volonté et patience pour mener à terme notre mémoire de fin d'étude.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre chère promotrice **Dr. BENHAMIDA.S** qui nous a fourni le sujet de ce mémoire, nous a guidé de ses précieux conseils et la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail.

Nos remerciements vont particulièrement à notre Co-promotrice **Dr.ABERBACHE.N** pour l'intérêt porté à notre thèse, pour sa disponibilité et ses judicieuses consignes. Son aide nous a permis d'avoir un point de vue différent sur le sujet étudié.

Nous adressons nos remerciements les plus respectueux au **Pr. BENAZIZ.O** qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse mais aussi pour les connaissances qu'elle nous a transmises pendant ces années d'études.

Nous tenons à gratifier aussi les membres de jury **Dr. BENGUERGOURA.H** et **Dr. MAMMERI.K** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous remercions aussi tous les enseignants de la filière de Pharmacie.

Enfin, nous adressons nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à notre succès et à la réalisation de ce travail.

# Dédicaces

*A mes très chers parents*, en témoignage de ma profonde affection et ma gratitude pour votre présence, vos sacrifices et votre soutien inconditionnel

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et une infime récompense envers vous.

*A mon très cher frère et ma très chère sœur* qui ont toujours su me soutenir durant les différentes étapes de ma vie et qui ont su être un solide point d'appui

*A mon très cher Mari* qui a su faire de mon quotidien un terrain d'épanouissement afin que je puisse donner le meilleur de moi-même sur le plan personnel et professionnel

*A mes très chères copines Imane et Ferial* sans qui ce modeste travail n'aurait jamais vu le jour, deux personnes en or passées de simples camarades de classe à des sœurs éternelles, merci pour votre engagement tout au long du cursus universitaire.

*A mes belles-sœurs et ma belle-famille, à mes tantes et mes oncles, à toute ma famille maternelle et paternelle*

*Lila*

Je dédie ce modeste travail à :

**Mes très chers parents**, merci pour toute l'affection et le soutien indéniables que vous m'avez apporté, pour la persévérance et la patience que vous nous avez enseigné, pour les valeurs que vous nous avez transmises et qui m'ont menée jusqu'ici. Tout mon amour ainsi que ma profonde gratitude, ne serait être quantifier par des mots.

**Ma très chère sœur**, pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, merci à toi ainsi qu'à **ton mari** pour tous vos encouragements. Que dieu veille sur votre **petit ange**.

**Mon très cher frère**, pour toute ta spontanéité et ta bonne humeur, je te souhaite plein succès dans tes entreprises futures.

**Mon très cher fiancé**, ton écoute, ta disponibilité et ta patience, m'ont été d'une aide précieuse. Toi qui m'a soutenue tout au long de ce projet je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

**Mes deux très chères amies**, pour tous les moments agréables que nous avons passés ensemble, vous êtes plus qu'exceptionnelles à mes yeux. Merci pour tout le dévouement que vous avez accordé à la réalisation de ce mémoire et à vos familles pour leur accueil chaleureux.

**A tous les membres de ma famille**. Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

*Feriel*

Je dédie ce mémoire à :

**Ma mère**, affable, honorable, aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites.

**Mon père**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit.

**Mon cher frère**, qui n'a cessé d'être pour moi un exemple de persévérance, et de courage.

**À mon trinôme, Lomir et Lofj**, mes très chères copines qui m'ont supporté durant ces six dernières années et avec qui j'ai partagé des moments de joie et de bonheur, vous êtes uniques, nul mot ne saurait exprimer l'amour et l'estime que je vous porte

**Mon amie Imene** pour son aide et son soutien permanents.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

*Imene*



# GLOSSAIRE

## **Biodisponibilité**

Vitesse et taux de libération du principe actif d'une préparation pharmaceutique, déterminés pas sa courbe de concentration dans la circulation générale en fonction du temps ou par son excrétion dans l'urine.

## **Bioéquivalence**

Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées montrent qu'après administration de la même dose molaire, leur effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement identiques.

## **Médicament générique**

Médicament généralement destiné à être interchangeable avec le médicament innovant, fabriqué le plus souvent sans licence du fabricant de ce dernier et commercialisé soit sous la DCI, soit sous un nouveau nom de marque, après l'expiration du brevet.

## **Produit de référence**

Un produit de référence est un produit pharmaceutique avec lequel le nouveau produit est destiné à être interchangeable dans la pratique clinique. Le produit de référence est normalement le produit innovateur dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies.

## **Bonnes pratiques cliniques (BPC)**

Norme pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester :

- Que les données sont crédibles ;
- Que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés

## **Médicaments à libération retardée**

Une forme posologique qui libère une / des portion (s) discrète (s) du médicament à un moment autre que celui à libérer rapidement après l'administration. Une portion initiale peut être libérée rapidement après l'administration. Les formes posologiques à enrobage entérique sont des produits courants à libération retardée (par exemple, l'aspirine à enrobage entérique et d'autres produits anti-inflammatoires non stéroïdiens).

## **Médicaments à libération immédiate**

Médicaments ayant une action rapide et courte. Ils agissent en une demi-heure à une heure et l'action peut durer entre 2 et 4 heures

## **Règlementation**

Ensemble d'indications, de lois, de prescriptions, de règles et règlements, et autres textes juridiques régissant une activité sociale. La réglementation est rédigée par les administrations compétentes ou les personnes mandatées.

## **In vivo**

Qualifie un processus biologique observé/étudié dans un organisme vivant, par opposition à in vitro.

## **In vitro**

Qualifie un processus biologique observé/étudié en éprouvette ou en laboratoire, dans des conditions artificielles, par opposition à in vivo.

## **Randomisation**

Répartition au hasard des patients ou des traitements utilisée dans certaines études sur des médicaments dites randomisées

## **Système de Classification Biopharmaceutique (SCB)**

Le SCB est un cadre scientifique pour la classification des substances médicinales en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et l'examen critique des excipients du médicament, le SCB prend en compte les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption.

## **Produit innovateur**

Généralement, le produit innovateur pharmaceutique est celui qui a été autorisé en premier pour la commercialisation, sur la base de documentation sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité

## **Dispense**

Le terme de Dispense est appliqué à un processus d'approbation réglementaire concernant les médicaments lorsque le dossier (la demande) est approuvé sur la base de preuve d'équivalence autre que celle obtenue par des études de bioéquivalence.

## **Dissolution**

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté est dissous dans un solvant pour former un mélange homogène appelé solution

## LISTE DES FIGURES

Figure I: Phamrmacocinétique du médicament dans l'organisme .....	11
Figure II : Etapes du devenir du médicament dans l'organisme.....	12
Figure III : Cycle de vie d'un nouveau médicament.....	13
Figure IV : Procédure d'enregistrement d'un médicament en Algérie[20].....	17
Figure V : Parametre pharmacocinétique de la biodisponibilité .....	37
Figure VI : Biodisponibilité absolue d'un médicament .....	39
Figure VII : Biodisponibilité relative d'un médicament.....	40
Figure VIII : Essai en groupe parallèle .....	46
Figure IX : Essai de type cross-over .....	47
Figure X : Critere d'acceptation de la bioequivalence.....	56
Figure XI : Corrélation in vivo in vitro .....	57
Figure XII: Images du centre de bioéquivalence.....	90

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les principales formes et voies d'administration .....	7
Tableau 2 : Les 5 modules du format CTD .....	18
Tableau 3 : Les différents types de génériques .....	23
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des génériques .....	24
Tableau 5 : Comparaison entre princeps et générique .....	25
Tableau 6 : Corrélation IVIV et SCB .....	58
Tableau 7 : Types d'études réalisés selon différentes organisations .....	61
Tableau 8: Critères de choix des volontaires selon les différentes organisations .....	64
Tableau 9 : Apport hydrique et régime alimentaire selon les organisations .....	66
Tableau 10 : Programme d'échantillonnage selon les différentes organisations .....	70
Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques à évaluer selon les organisations .....	71
Tableau 12 : Intervalle d'acceptation selon les différentes organisations .....	74
Tableau 13 : Critères de dispense d'une étude de bioéquivalence selon les organisations .....	76
Tableau 14: Comparaison entre les essais cliniques et la bioéquivalence .....	83
Tableau 15: Les textes réglementaires sur les essais cliniques et la bioéquivalence en Algérie .....	85

## ABREVIATIONS ET SYMBOLES

<b>[AUC (0-72h)]</b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps $t = 72h$
<b>[AUC (0-∞)]</b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe à l'infini
<b>[AUC (0-t)]</b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps $t$
<b>[SSC (0-∞)]</b>	Concentration plasmatique extrapolée à temps infini
<b>Ae (0-t)</b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine
<b>Ae∞</b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine extrapolé à l'infini
<b>Aet</b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine
<b>AUC (0-t)</b>	Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps
<b>AUC (0-τ)</b>	Surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre
<b>BPC</b>	Bonne pratique clinique
<b>BPF</b>	Bonne pratique de fabrication
<b>BPL</b>	Bonne pratique du laboratoire
<b>Cav</b>	Concentration moyenne
<b>CHMP</b>	Comité des médicaments à usage humain
<b>Clast</b>	Concentration du dernier analyte mesurable Concentration
<b>Cmax</b>	Concentration maximale ou pic de concentration
<b>Cmax, ss</b>	Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>Cτ</b>	Concentration au moment $\tau$ après l'administration à l'état d'équilibre
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration

<b>GCC</b>	Gulf Cooperation Council
<b>ICH</b>	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
<b>IM</b>	Voie intramusculaire
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IV</b>	Voie intraveineuse
<b>JFDA</b>	Jordan Food and Drug Administration
<b>Kel</b>	constante d'élimination
<b>LI</b>	Libération immédiate
<b>LNCPP</b>	Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
<b>LP</b>	Libération prolongée
<b>MRT</b>	Temps de résidence moyen
<b>MSPRH</b>	Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière
<b>OMC</b>	Organisation Mondiale du Commerce
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PA/ SA</b>	Principe actif/ Substance active
<b>PTF %</b>	Peak-Trough Fluctuation
<b>BE</b>	Bioéquivalence
<b>R&amp;D</b>	Recherche et développement
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>Rmax</b>	Taux maximal d'excrétion urinaire du médicament
<b>SC</b>	Sous-cutanée
<b>SCB</b>	Système de classification biopharmaceutique
<b>T1/2</b>	Demi-vie d'élimination du médicament
<b>Tmax, ss</b>	Temps, nécessaire pour atteindre Cmax, ss
<b>Umax</b>	Taux maximal d'excrétion urinaire
<b>Ut</b>	Taux d'excrétion urinaire du médicament au moment de l'échantillonnage final sur un intervalle posologique (t) à une dose stable (steady state)
<b>Az</b>	Constante de vitesse d'élimination terminale

## **Glossaire**

## **Liste des figures**

## **Liste des tableaux**

## **Abréviations et Symboles**

## **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : «Généralités sur le médicament » .....</b>	<b>2</b>
1- Qu'est-ce qu'un médicament ? .....	3
1.1 Définition légale en Algérie .....	3
1.2 Définition générale .....	4
2- Dénominations d'un médicament .....	5
3- Composition d'un médicament .....	5
3.1 Principe actif .....	6
3.2 Excipient .....	6
4- Formes galéniques et voies d'administration.....	6
4.1 Phase biopharmaceutique .....	8
4.2 Phase pharmacocinétique .....	8
4.3 Phase pharmacodynamique .....	11
5- Cycle de vie d'un nouveau médicament .....	12
5.1 Recherche et développement .....	13
5.1.1 Recherche exploratoire .....	13
5.1.2 Les études précliniques .....	14
5.1.3 Les essais cliniques .....	14

5.2	Procédures administratives .....	16
5.2.1	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) .....	16
5.2.2	Format CTD (Common Technical Document) .....	18
5.3	Commercialisation et pharmacovigilance .....	19
5.3.1	Pharmacovigilance .....	19
5.3.2	Commercialisation .....	19
6-	Classification des médicaments .....	19
6.1	Princeps .....	20
6.2	Générique .....	20
6.2.1	Histoire des génériques .....	20
6.2.2	Définition réglementaire et générale du générique .....	21
6.2.3	Classification des génériques .....	22
6.2.4	Avantages et inconvénients .....	24
6.2.5	Différences entre un princeps et un générique .....	25
6.2.6	Les génériques dans le monde .....	26
6.2.7	Les génériques en Algérie .....	26
	Quand et comment ? .....	Erreur ! Signet non défini.
	<b>Chapitre II : « Notion d'équivalence entre médicaments ».....</b>	<b>29</b>
1-	Les différents types d'équivalence entre deux médicaments .....	30
2-	Etudes d'équivalence in vivo et in vitro .....	31
2.1	Système de Classification Biopharmaceutique .....	31
2.1.1	Les différentes considérations du SCB au niveau international .....	32
2.1.2	Dispense des études in vivo « Bioexemption (Biowaiver) » .....	32
2.2	Cas de dispense des études de bioéquivalence .....	33
2.3	Etudes d'équivalence in vitro .....	34
2.3.1	Cinétique de dissolution comparative .....	34
2.4	Cas où les études de bioéquivalence sont obligatoires .....	35
2.5	Etudes d'équivalence in vivo .....	36
2.5.1	Biodisponibilité .....	36
2.5.2	Bioéquivalence .....	41
2.5.3	Corrélation in vivo in vitro.....	57
	<b>Chapitre III : « Considération réglementaires nationales et internationales pour la réalisation des études de bioéquivalence » .....</b>	<b>60</b>
1-	Type de l'étude .....	61

2- Choix des sujets .....	63
3- Apport hydrique et régime alimentaire .....	65
4- Programme d'échantillonnage .....	69
5- Paramètres d'évaluation.....	71
6- Critères d'acceptation .....	73
7- Critères de dispense .....	75
<b>Chapitre IV : « Etat des lieux sur les études de bioéquivalence en Algérie » .....</b>	<b>79</b>
1- Module 5 du format CTD .....	80
2- Textes législatifs et réglementaires algériens en vigueur sur les essais cliniques dont les études de bioéquivalence .....	81
3- Expérience et expertise du LNCPP dans les études de bioéquivalence .....	86
A- Présentation du laboratoire .....	86
B- Expériences du LNCPP dans les études de bioéquivalence .....	86
4- Le premier centre de bioéquivalence en Algérie « SAIDAL » .....	87
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>92</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>93</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>94</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>101</b>
Annexe I : Liste des médicaments interdits à l'importation en Algérie.....	101
Annexe II : Comparaison des directives internationales sur le SCB .....	102
Annexe III : Principes actifs dont l'étude de bioéquivalence est obligatoire .....	106
Annexe IV : Extrait de la déclaration d'Helsinki (document officiel de l'Association médicale mondiale AMM).....	109

# INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments commercialisés sur le marché sont de deux types : Les médicaments princeps et les médicaments génériques. Lorsqu'une entreprise pharmaceutique développe ou découvre une substance active, celle-ci est enregistrée pour être protégée par un brevet qui lui assure l'exclusivité de sa commercialisation pendant 20 ans en tant que médicament novateur. Une fois ce délai écoulé, le laboratoire novateur continue à fabriquer son médicament original de marque, appelé princeps, et les autres laboratoires pharmaceutiques peuvent à leurs tours produire des copies de ces princeps appelées génériques [1].

Les médicaments génériques sont développés pour des raisons essentiellement économiques, mais avant d'être commercialisés, ils doivent répondre aux mêmes exigences de qualité, sécurité et efficacité que le médicament princeps. Pour cela, ils doivent être soumis à divers tests afin de démontrer leur bioéquivalence

En l'absence de réglementation internationale harmonisée sur les études de bioéquivalence, chaque pays ou organisation régionale a établi sa propre réglementation et ses propres recommandations.

En Algérie, la consommation du médicament occupe une place de plus en plus importante dans les soins de santé, augmentant ainsi les dépenses de santé et pesant lourdement sur les fonds de l'assurance maladie.

Ce phénomène a incité l'Algérie à mettre en œuvre différentes mesures afin de palier à ces contraintes, nous citons notamment le développement et l'encouragement de la production locale et de la consommation du médicament générique, néanmoins, le gouvernement n'a toujours pas considéré les études de bioéquivalence comme étape incontournable dans l'obtention de l'AMM des médicaments génériques commercialisés sur le marché algérien.

Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire est subdivisé en quatre chapitres :

- ✓ Dans le premier chapitre, nous introduisons des généralités sur les médicaments, notamment les princeps ainsi que les génériques
- ✓ Le deuxième chapitre englobe les notions d'équivalence entre les médicaments, à savoir : biodisponibilité et bioéquivalence
- ✓ Le troisième chapitre résume les recommandations internationales pour la réalisation des études de bioéquivalence
- ✓ Dans le dernier chapitre, nous mettons la lumière sur la situation actuelle de la bioéquivalence en Algérie

# **Chapitre I : «Généralités sur le médicament »**

# 1- Qu'est-ce qu'un médicament ?

## 1.1 Définition légale en Algérie :

<< On entend par médicament :

- Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales , et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ;
- Toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale ;
- Toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients ;
- Toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensée directement au patient ;
- Tout produit officinal divisé défini comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre que l'officine ou la pharmacie hospitalière ;
- Toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale ;
- Tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) , la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ;
- Tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant ;

- Tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administré à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;
- Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ;
- Tout produit stable dérivé du sang ;
- Tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- Les gaz médicaux ; >> [2]

Sont également assimilés à des médicaments :

- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine ;
- Les organismes génétiquement modifiés ou organismes ayant subi une modification non naturelle de leurs caractéristiques initiales par ajout ou suppression ou remplacement d'au moins un gène et qui sont utilisés dans les soins , la production de médicaments ou de vaccins >> [3]

## **1.2 Définition générale :**

Un médicament est une substance qui permet de prévenir, traiter ou déceler une maladie humaine ou animale [4] . Il peut être utilisé pour combattre des bactéries, soulager une douleur, diminuer un symptôme ou pallier une carence [5].

Le médicament est un bien de large consommation, mais particulier. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation stricte et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

## 2- Dénominations d'un médicament :

Le médicament est à la fois désigné par un nom de marque et par une Dénomination Commune Internationale (DCI)

La DCI est la carte d'identité officielle propre à chaque médicament [6]. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quel que soit le nom commercial utilisé.

Le système de DCI a été mis en place dans les années 50 au niveau mondial. Il est géré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [7]. Lorsqu'une nouvelle molécule est identifiée et jugée digne d'intérêt, elle perd son nom de code utilisé lors des premières phases de recherche et se voit attribuer un nom en DCI.

### **NB :**

**Un médicament original (innovateur)** est généralement commercialisé avec un nom commercial (on parle aussi de « nom de fantaisie » ou « nom de marque ») choisi par le laboratoire pharmaceutique. Ce nom commercial est inscrit sur l'emballage d'une façon généralement plus visible que la DCI car le laboratoire propriétaire, pour des raisons commerciales évidentes, cherchera une reconnaissance privilégiée de son produit [8].

**Un médicament générique** est le plus souvent commercialisé sous sa DCI, mais la majorité des pays autorisent l'adjonction d'un nouveau nom commercial.

Comme dans le cas des laboratoires propriétaires du produit original, c'est le choix du laboratoire génériqueur, obéissant aux mêmes objectifs commerciaux [9].

## 3- Composition d'un médicament :

Le médicament est une composition d'un ou de plusieurs éléments porteurs de l'activité thérapeutique appelé : principe actif (molécule active), associé(s) à un ou plusieurs éléments dotés d'innocuité totale , c'est les excipients .

### **3.1 Principe actif :**

Est une substance d'origine chimique ou naturelle , présentant un effet thérapeutique et caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme [10].

### **3.2 Excipient :**

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes du point de vue thérapeutique, mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ainsi que l'absorption par l'organisme.

Certains excipients peuvent avoir des effets indésirables (ex. : allergies). On parle alors d'excipients à effet notoire, pouvant nécessiter des précautions d'emplois chez certaines personnes [6].

- ❖ L'ensemble du principe actif et des excipients constitue la forme galénique ou encore appelée forme pharmaceutique, c'est-à-dire le médicament dans sa forme destinée à être administrée à l'homme.

## **4- Formes galéniques et voies d'administration :**

La forme galénique est définie comme étant l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité.

La voie d'administration est le chemin qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans l'organisme. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action. [11]

Les voies d'administration des médicaments sont nombreuses, le choix de l'une d'entre elles dépend de l'effet thérapeutique recherché, mais aussi de la biodisponibilité du principe actif, de la vitesse d'action désirée et de la gravité de la pathologie [11]

Les principales formes et voies d'administration des médicaments sont résumées dans le tableau N°01 qui suit :

**Tableau 1 : Les principales formes et voies d'administration**

Voie orale	<b>Solides:</b>			
	comprimés			
	gélules			
	granules			
	poudres			
	<b>Liquides:</b>			
	sirops			
Voie parentérale ( IV,IM,SC)	ampoules			
	suspensions et solutions buvables			
	huiles			
	Solutions et suspensions injectables :			
Voie rectale	en ampoules			
	en flacons			
	Implants			
	Préparations			
Voie vaginale	Suppositoires			
	Capsules rectales			
	Pommades rectales			
	Lavements			
Voie ophtalmique	Ovules			
	Capsules vaginales			
	Comprimés vaginaux			
	Solutés			
	Crèmes et gelées vaginales			
Voie ORL (nasale,buccopharyngée, auriculaire)	Collyres			
	Pommades ophtalmiques			
	Bains oculaires			
	Solutés d'irrigation			
Voie respiratoire	Bains de bouche			
	Collutoires			
	Pommades			
	Aérosols			
	Gouttes nasales			
Voie cutanée	Inhalations			
	Aérosols			
	Pommades			
	Crèmes			
Voie transdermique	Lotions			
	Liniments			
	Patchs transdermiques			

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, parcours nécessitant le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides.

Une fois le médicament est administré par la bonne voie, le principe actif va suivre un devenir en fonction de la forme utilisée et des métabolismes incriminés, qui vont conditionner l'activité thérapeutique dans sa durée et son intensité.[12]

Le devenir du médicament dans l'organisme comporte trois phases :

- La phase biopharmaceutique ;
- La phase pharmacocinétique ;
- La phase pharmacodynamique

#### **4.1 Phase biopharmaceutique :**

Elle consiste en l'étude de la mise à disposition du PA du médicament. Pour être absorbé, il doit être dissous [13]

On distingue deux phases :

- Libération : c'est la désintégration plus ou moins rapide de la forme solide puis en une désagrégation en particules de petites tailles
- Dissolution : dispersion du PA à l'état moléculaire afin de traverser les membranes biologiques, la vitesse de dissolution est en fonction des caractéristiques physico-chimiques et du pH du milieu

#### **4.2 Phase pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament en développement à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés. [14]

En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'**A**bsorption de la molécule, la **D**istribution dans l'organisme, le **M**étabolisme et l'**E**limination (ADME)

■ **Absorption :**

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives. Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption.[14]

■ **Distribution :**

La distribution est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité. Le principe actif se présente sous deux formes dans le plasma : une forme libre active, qui permet au principe actif de diffuser librement et de rejoindre l'organe cible où il exercera son action ; une forme liée aux protéines plasmatiques, sous laquelle le principe actif est incapable de se diffuser, donc d'atteindre son site d'action. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, et les médicaments basiques, à l'acide alphaglycoprotéique. La vitesse de distribution varie à la fois suivant le taux de fixation protéique et la facilité de diffusion tissulaire. Le taux de fixation protéique dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison. Sa liaison avec les protéines plasmatiques constitue une réserve qui est progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées. La diffusion tissulaire désigne la progression du médicament du sang vers les tissus, c'est-à-dire vers son point d'activité ; elle se fait plus aisément, donc plus rapidement, dans les tissus bien vascularisés comme le cœur ou le foie.[15]

■ **Métabolisme :**

Le métabolisme comprend les biotransformations – ou modifications chimiques – que subit une substance médicamenteuse dans l’organisme. Le résultat de ces biotransformations est généralement la réduction de la substance en une forme inerte, appelée métabolite inactif, plus facilement éliminable. Les substances médicamenteuses ne sont cependant pas toutes inactivées par le métabolisme ; certains médicaments dits précurseurs ne deviennent actifs qu’après leur biotransformation, d’autres sont biotransformés en un ou plusieurs métabolites actifs. La plupart des réactions métaboliques sont enzymatiques et se produisent dans le foie, organe très vascularisé et riche en enzymes. D’autres organes comme les poumons, le tube digestif et les reins y contribuent également, mais de façon beaucoup moins importante.[15]

■ **Élimination :**

L’élimination consiste en l’excrétion de la substance médicamenteuse hors de l’organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein – le plus important –, le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel. [16]

La figure suivante schématise la pharmacocinétique du médicament une fois dans l’organisme.

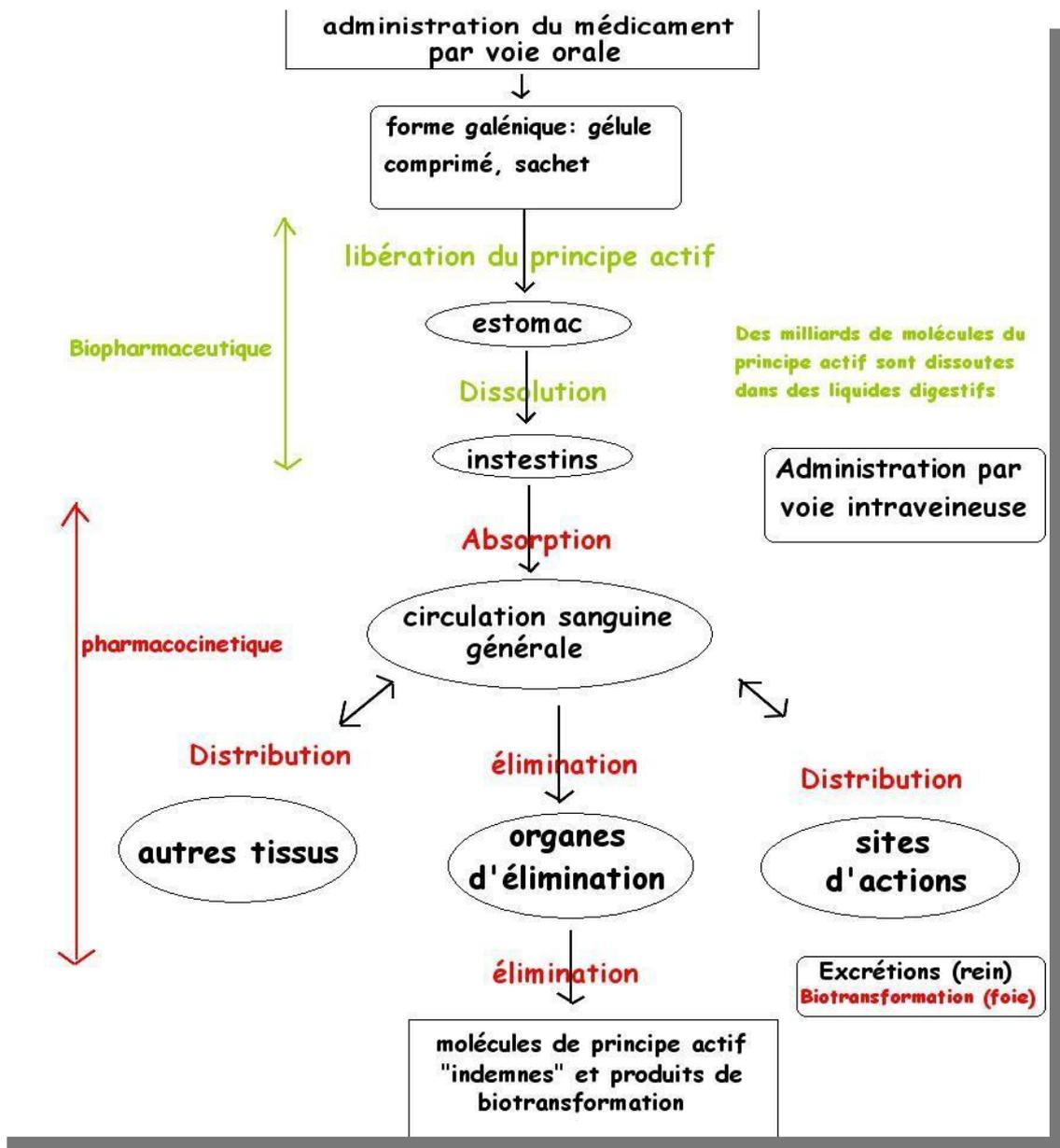


Figure I: Pharmacocinétique du médicament dans l'organisme

### 4.3 Phase pharmacodynamique :

Le PA dans le sang va être véhiculé jusqu'à l'organe cible, où il pourra exercer son action pharmacologique, on observe alors une réponse clinique qui apparaît après un temps de latence. Cette phase évalue alors l'intensité et la durée de l'effet pharmacologique. [12]

La figure ci-dessous est une représentation schématique des différentes étapes entre l'administration du PA et l'obtention de l'effet pharmaco-thérapeutique.

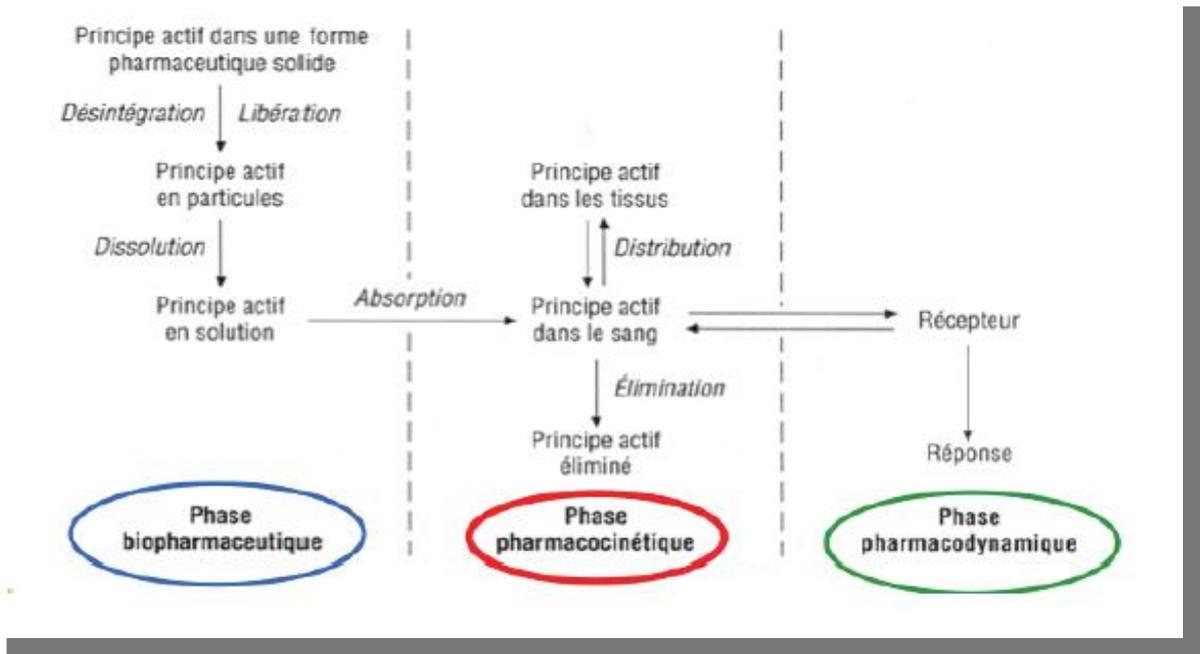


Figure II : Etapes du devenir du médicament dans l'organisme[17]

### 5- Cycle de vie d'un nouveau médicament :

De la recherche jusqu'au consommateur, la vie d'un médicament suit un cycle précis. Ce dernier peut être divisé en trois principales étapes. La première étape « préparation » concerne la recherche et le développement. La deuxième étape « autorisation » englobe les procédures administratives pour la commercialisation du médicament. Enfin, la dernière étape « utilisation » est la commercialisation et la pharmacovigilance.[15]

Le schéma qui suit donne un aperçu général sur les différentes étapes d'élaboration d'un nouveau médicament

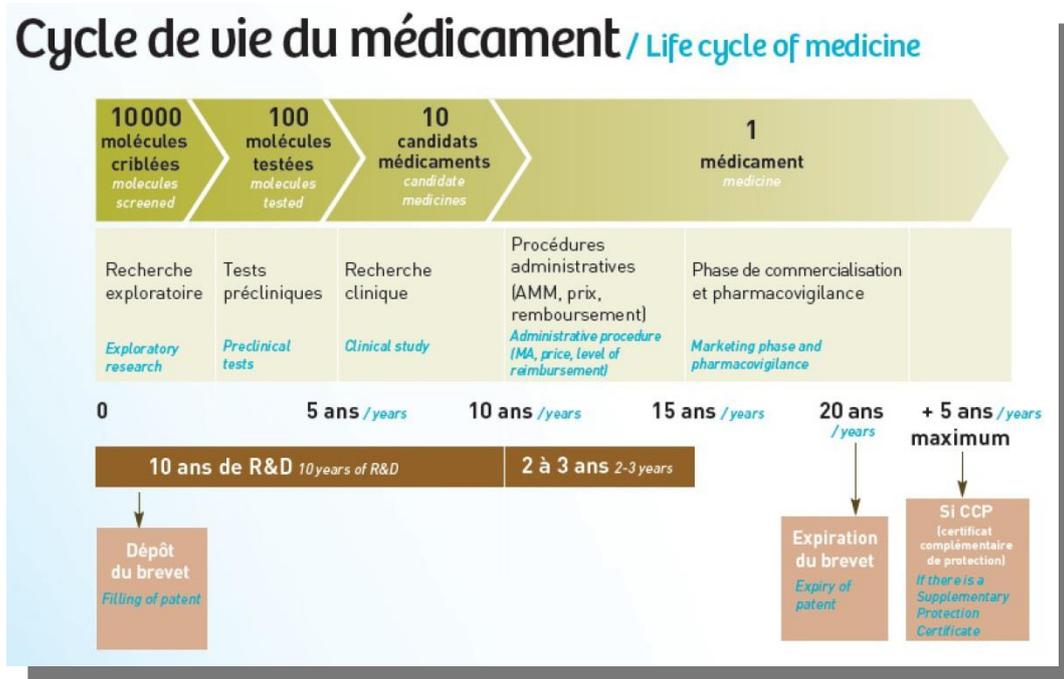


Figure III : Cycle de vie d'un nouveau médicament[18]

## 5.1 Recherche et développement :

### 5.1.1 Recherche exploratoire :

Cette étape est obligatoire pour la fabrication d'un médicament. Elle consiste en la recherche et la compréhension du fonctionnement normal mais aussi pathologique des organismes, permettant dès lors de déterminer la cible (le plus souvent un récepteur ou une enzyme). Une étude sur des milliers de molécules sera lancée pour ensuite sélectionner une centaine de molécules éventuellement efficaces.

Une fois ces molécules potentiellement efficaces découvertes, un brevet sera déposé permettant de protéger l'innovation liée à ces molécules pendant 20 ans. [19]

Cette recherche est suivie par des essais précliniques et d'autres cliniques. Ces études, conduites par l'entreprise, sont primordiales et doivent être déclarées auprès des institutions sanitaires compétentes afin de contrôler l'efficacité et la sécurité du médicament. [19]

### 5.1.2 Les études précliniques :

L'étude préclinique a pour but de dresser une carte d'identité de la molécule, comprendre son mode d'action et tester son efficacité ainsi que sa toxicité sur l'animal avant son administration à l'homme.

Ces études vont regrouper des tests pharmacologiques, d'autres toxicologiques mais aussi pharmacocinétiques

- **Pharmacologiques** : nécessaires pour déterminer la structure de la molécule. Réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, des cellules et cultures et sur des modèles animaux.
- **Toxicologiques** : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.
- **Pharmacocinétiques** : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques.

### 5.1.3 Les essais cliniques :

C'est l'étape clé dans la fabrication d'un médicament, mais également la plus critique.

Ce n'est qu'après les multiples étapes du développement pré-clinique que les premiers essais thérapeutiques sur l'homme peuvent être réalisés. On parle alors de développement clinique. Les essais cliniques sont une étape obligatoire et systématique du développement d'un médicament. Ils permettent de préciser l'effet d'un traitement chez l'homme, d'en déterminer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables. Ces essais comprennent quatre phases principales :

▪ **Phase I (étude de la tolérance) :**

Des doses croissantes de la molécule à l'étude sont administrées à des volontaires sains différents sous surveillance étroite au sein de structures particulières agréées, jusqu'à ce qu'apparaissent les premiers signes d'intolérance, repérés grâce à la surveillance clinique et au suivi des constantes biologiques.

Cette phase a deux objectifs majeurs :

- Premièrement, il s'agit de s'assurer que les résultats obtenus lors du développement pré-clinique, sont comparables à ceux obtenus chez l'homme. Cela permet de déterminer la dose maximale du médicament en développement tolérée chez l'homme.
- Deuxièmement, il s'agit de mesurer, *via* des études de pharmacocinétique, le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration

▪ **Phase II ( étude de l'efficacité ) :**

Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients (quelques centaines). L'administration demeure de courte durée et les critères d'évaluation sont plus physiopathologiques que thérapeutiques

Cette phase permet de préciser les connaissances de la pharmacocinétique et le métabolisme du produit, de recenser ses propriétés pharmacologiques, d'établir les courbes de relation entre sa concentration et les effets obtenus et de préciser la dose optimale pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires entraîné.

▪ **Phase III (essai comparatif) :**

Ces essais, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné.

C'est la phase la plus coûteuse, l'efficacité et la sécurité du médicament en développement, sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo, c'est-à-dire un traitement sans activité pharmacologique.

Cette comparaison se fait, le plus souvent, en double insu et avec tirage au sort, c'est-à-dire que les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que le patient et le médecin chargé du suivi soient informés de quelle attribution ils ont fait l'objet.

Ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer son rapport bénéfice/risque

- **Phase IV :**

Post AMM ( pharmacovigilance)

## **5.2 Procédures administratives :**

### **5.2.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :**

Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine [20]

Les données scientifiques issues des phases de recherche et développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité compétente nationale: **La Direction des Produits Pharmaceutiques au MSPRH** , afin de garantir que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises

Le dossier de demande d'AMM passera devant une commission permettant son évaluation. Trois issues sont possibles : avis favorable, demande de complément d'information ou avis non favorable. Par ailleurs, cette autorisation peut être suspendue ou retirée à tout moment s'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi,

effet thérapeutique fait défaut, la spécialité n'a pas la composition déclarée, renseignements fournis erronés.[21]

Le processus d'enregistrement en Algérie ainsi que ses principales étapes sont résumés dans la figure suivante :

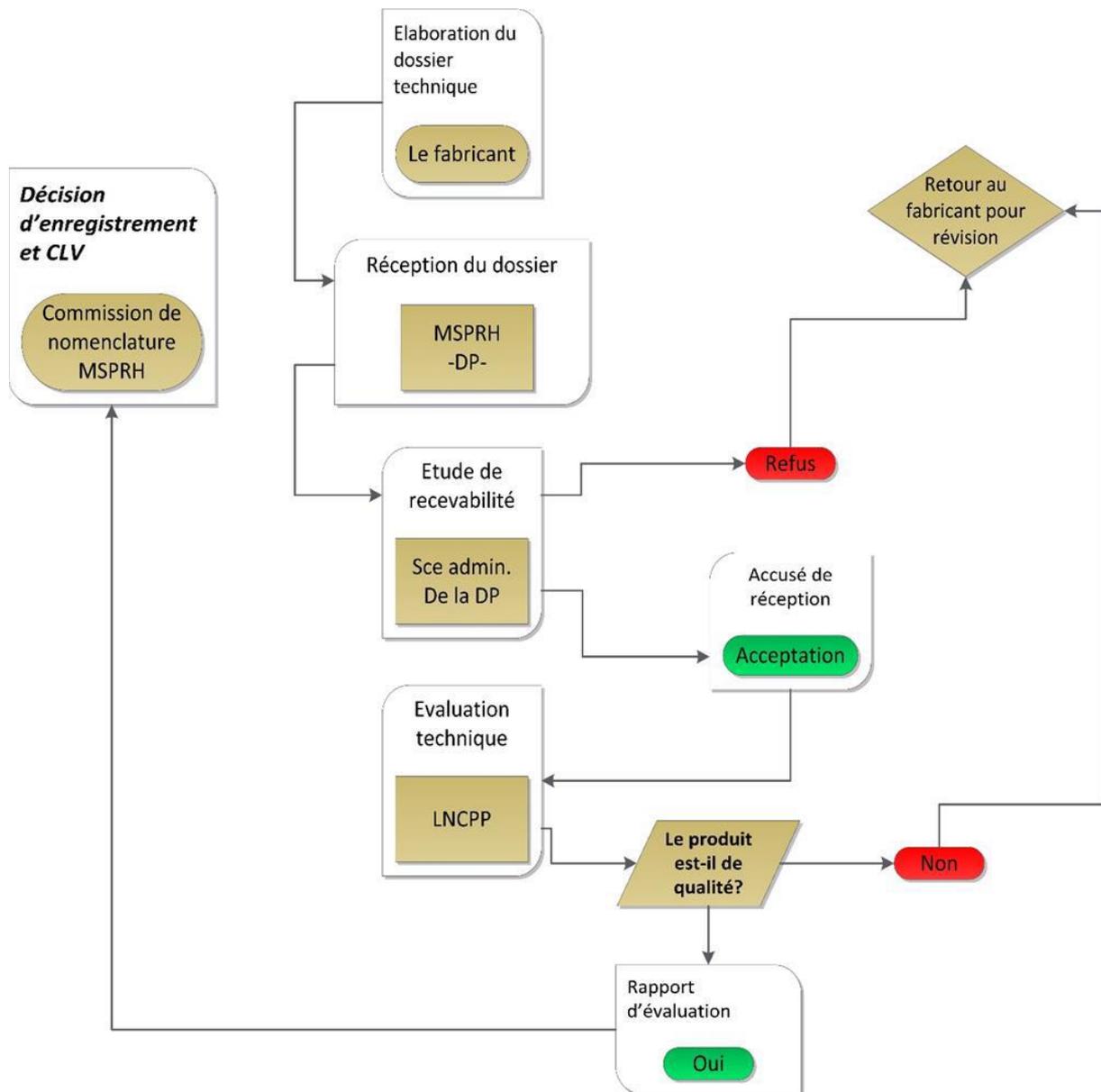


Figure IV : Procédure d'enregistrement d'un médicament en Algérie [22]

### 5.2.2 Format CTD (Common Technical Document) :

C'est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament. En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par l'ICH (International Conference On Harmonization) qui pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur [23]

Le CTD a une structure modulaire représentée dans le tableau ci-dessous, constituée de 5 modules :

**Tableau 2 : Les 5 modules du format CTD[22]**

Les modules	En résumé	Princeps	Générique
<b>Module 1</b> Renseignements administratifs	Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.	Oui	Oui
<b>Module 2</b> Résumé des modules 3,4 et 5	Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.	<b>Résumé du dossier</b>	<b>Résumé du dossier</b>
<b>Module 3</b> Qualité (procédé de fabrication)	Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.	Oui	Oui
<b>Module 4</b> Sécurité ( études pré-cliniques)	Données non cliniques	Oui	<b>Non requis</b>
<b>Module 5</b> Efficacité (études cliniques )	Données cliniques d'efficacité	Oui	<b>Etudes de Bioéquivalence</b>

### **5.3 Commercialisation et pharmacovigilance :**

#### **5.3.1 Pharmacovigilance :**

Après leur commercialisation, les médicaments continuent à faire l'objet d'un suivi strict à long terme, Elle constitue la Phase IV des essais cliniques, c'est l'activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires (indésirables) résultant de l'utilisation des médicaments. Une fois le médicament disponible,

la pharmacovigilance l'accompagnera tout au long de sa vie et fera l'objet de procédures extrêmement rigoureuses [19]

#### **5.3.2 Commercialisation :**

La commercialisation du médicament effectuée, le produit va suivre un cycle d'une durée comprise entre 10 et 15 ans.

La première phase est le « lancement » d'un nouveau produit traitant une pathologie existante, à ce stade, la compétition est relativement faible. La phase « croissance » apparaît, le nouveau médicament est largement accepté par la communauté médicale, le nombre de concurrents est alors plus important.

Au stade de la « maturité », l'efficacité du produit est bien établie , différentes formulations et différents dosages seront lancés , la phase de « déclin » s'installe , où l'expiration du brevet du produit se traduit par une arrivée massive de **générique** [19]

## **6- Classification des médicaments :**

On distingue deux types de médicaments : médicament princeps et médicament générique

## **6.1 Princeps :**

Un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif ayant été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique et qui sera dès lors protégé par un brevet d'une durée variable (10ans) donnant ainsi au laboratoire, l'ayant déposé, l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation.

## **6.2 Générique :**

### **6.2.1 Histoire des génériques :**

Le médicament générique est connu depuis le début du XXe siècle, mais sa définition et les conditions de sa mise sur le marché se sont développées avec le temps : Le premier système de brevet a été élaboré à Venise en 1474, suivie par l'Angleterre en 1623, et les États-Unis en 1790 après l'indépendance.

En 1920, la notion des génériques est connue avec l'aspirine par l'industrie Bayer [25]

En 1962, la loi de Kefauver-Harris aux Etats Unis, la première procédure visant à vérifier l'innocuité et l'efficacité du médicament générique avant sa mise sur le marché (étude préclinique et clinique à effectuer), donc un cout élevé et une longue durée pour avoir ces génériques .

En 1970, une accélération des procédures de production des médicaments génériques autorisés avant 1962 a été établie.

En 1975, la commission européenne impose une procédure d'AMM à tous les États membres pour les spécialités pharmaceutiques [25]

Entre 1962 et 1984, la FDA n'a approuvé que 16 médicaments génériques.

En 1984, la loi Hatch-Waxman est apparue, dont le médicament générique peut être mis sur le marché sans répéter les essais précliniques et humains effectués sur son princeps, les génériqueurs doivent seulement prouver que leur médicament générique contient les mêmes ingrédients actifs et qu'il possède les mêmes effets que le médicament de marque.[26]

En 1989, l'autorisation de substitution des génériques a été adoptée par la 41ème Assemblée Médicale Mondiale à Hong Kong, puis supprimée par l'Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale à Santiago en 2005.

En novembre 2001, les 144 pays membres de l'OMC (l'Organisation Mondiale du Commerce) signaient la déclaration ministérielle sur la santé publique (également appelée Déclaration de Doha) reconnaissant le droit des pays à passer outre les brevets des compagnies pharmaceutiques afin de promouvoir l'accès aux médicaments pour tous.

Mais la Déclaration ne réglait pas le problème des pays pauvres dépourvus d'industrie pharmaceutique qui ne pouvaient se fournir en médicaments. La plupart des pays pauvres ne disposent pas actuellement de la capacité de produire des génériques. Les brevets appliqués également aux matières premières interdisent, de même, leur exportation : peu de pays sont actuellement capables de fabriquer des matières premières même s'ils sont capables de produire des médicaments.

C'est au 30 Aout 2003, que l'OMC a approuvé un compromis sur l'accès des pays pauvres aux médicaments, ce compromis prévoit aux pays pauvres, touchés par une crise sanitaire, de produire ou d'importer un médicament générique sous licence obligatoire de l'OMC, sans même l'autorisation du laboratoire qui détient le brevet du médicament original.

L'Union Européenne s'est dotée d'une Agence Européenne du Médicament[27].

### **6.2.2 Définition réglementaire et générale du générique :**

Les médicaments génériques sont des médicaments développés à partir de molécules actives déjà utilisées dans un princeps (servant de modèle), ayant fait leurs preuves pendant au moins 10 ans et dont les brevets sont tombés dans le domaine public

En théorie, la posologie, les indications, contre-indications, les effets secondaires et les garanties d'innocuité sont les mêmes.

En Algérie, le Décret exécutif n°92\_284 du 6 juillet 1992 définit dans son article 4 le médicament générique comme toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et

quantitative en principe(s) actif(s) , qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que , lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité

« On désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national (...) ».

**NB :**

Selon le décret exécutif 92-276 du 6 juillet 1992 - Code de déontologie médicale

Article 145 : « Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre " essentiellement similaire ", et ne peut en changer ni la forme ni le dosage ».

**6.2.3 Classification des génériques :**

Il existe trois types de génériques [22] (voir **tableau n° 03**) :

- **Les génériques intégraux (copie-copie)** : c'est la copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique.
- **Les génériques équivalents** : ce sont des médicaments essentiellement similaires, l'excipient change, mais ni la substance active ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.
- **Les médicaments assimilables** : des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (gélule au lieu de comprimé par exemple), ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament d'origine

Tableau 3 : Les différents types de génériques

	<b>Principe actif</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>excipients</b>	<b>Bioéquivalence</b>
<b>Copie-copie</b>	identique	Identique	identique	Identiques	Pas obligatoire
<b>Essentiellement similaire</b>	identique	Identique	identique	Différents	Obligatoire
<b>Assimilable</b>	Sous une autre forme chimique	Identique	différente	identiques ou différents	Obligatoire

**6.2.4 Avantages et inconvénients :**

Les avantages et inconvénients des médicaments génériques sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Avantages et inconvénients des génériques[28]**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur le plan économique, le principal avantage est le coût, les génériques sont moins chers.</li> <li>- Sur le plan financier, ils sont à la portée d'une large classe de la population.</li> <li>- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et de la couverture médicale dans le pays.</li> <li>- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments originaux.</li> <li>- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le refus des patients (principal inconvénient).</li> <li>- L'absence de continuité constituant un handicap majeur pour les professionnels de santé.</li> </ul>

### 6.2.5 Différences entre un princeps et un générique :

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques font objet des études dites de bioéquivalence montrant que leur action est identique à celle de l'originale, le laboratoire les fabriquant n'a pas à financer la recherche, ni à réaliser des études cliniques pour en évaluer l'efficacité et la tolérance. C'est pourquoi les génériques sont proposés à des prix dérisoires comparés aux princeps.

D'autres différences sont également considérées comme le résume le tableau suivant :

**Tableau 5 : Comparaison entre princeps et générique[29]**

<b>Princeps</b>	<b>Générique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé</li> <li>- incorpore pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé</li> <li>- Procédure d'AMM complète</li> <li>- Protégé par un brevet</li> <li>- Détient le marché</li> <li>- Essais cliniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins cher</li> <li>- utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé</li> <li>- Procédure d'AMM simplifiée</li> <li>- Après expiration du brevet</li> <li>- Difficulté à s'imposer sur le marché</li> <li>- Etudes de bioéquivalence</li> </ul>

### 6.2.6 Les génériques dans le monde :

Les huit principaux marchés mondiaux des génériques sont : Les Etats unis, l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. Ils représentent 84% des ventes mondiales [24].

Les Etats Unis sont le plus important marché de produits génériques au monde avec 42% des ventes mondiales. Dans ces pays, le médicament générique tient un rôle majeur dans la maîtrise des dépenses de santé. Dans les pays en voie de développement il constitue un enjeu pour l'accès aux soins des populations

### 6.2.7 Les génériques en Algérie :

C'est dans les années 90 que l'Algérie a connu une pénurie de médicaments suite à une crise dans le secteur de la santé la poussant ainsi à se diriger vers d'autres alternatives : Les génériques [30]

Devant les dépenses énormes de l'état algérien sur l'importation des médicaments et le développement de la population, l'Algérie, comme tous les pays en voie de développement, a opté pour la fabrication des médicaments. La production du générique pourrait réduire les frais dépensés sur les médicaments princeps protégés par des brevets dans les pays développés.

En 2008, le gouvernement algérien a adopté une loi faisant ressortir une liste de médicaments fabriqués localement en quantités suffisantes, afin d'interdire l'importation de ces médicaments qui sont déjà fabriqués localement en quantités suffisantes pour réduire sa facture d'importation. Cette interdiction concernait 359 médicaments dont les besoins sont couverts à 100 % par la production locale [31].

Actuellement, la liste des médicaments interdits à l'importation s'est étendue à 375 médicaments (**voir annexe 1**)

Malgré un prix relativement abordable, le médicament générique n'arrive toujours pas à s'imposer sur le marché pharmaceutique algérien, le patient porte souvent son choix sur le médicament d'origine [32]



## **Chapitre II : « Notion d'équivalence entre médicaments »**

## 1- Les différents types d'équivalence entre deux médicaments :

Pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme substituables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique

Il existe 3 types d'équivalence :

### ➤ **Equivalence chimique :**

Elle correspond à l'incorporation, dans deux formes pharmaceutiques destinées à une voie d'administration commune, d'une dose identique du même principe actif.

### ➤ **Equivalence pharmaceutique :**

C'est la présence de la même teneur du même principe actif pour une même voie mais avec possibilité de différence en excipient et/ou mécanisme de libération.

« Des équivalents pharmaceutiques sont considérés comme équivalents s'ils contiennent la même quantité de la même substance active sous présentations identiques qui satisfont à des critères analogues ou semblables ... »[33]

« Des équivalents pharmaceutiques sont des produits qui renferment des quantités égales du même principe actif, le même sel ou ester de la même entité thérapeutique, sous des présentations semblables. Mais, ils ne sont pas obligatoirement constitués des mêmes éléments inactifs et présentent des propriétés similaires d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si besoin, d'uniformité du contenu, du temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution ... » [34]

Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique, car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.

### ➤ **Equivalence thérapeutique :**

Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées, montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes. Cette équivalence est démontrée par : des études in vivo et/ou des études in vitro[35]

## **2- Etudes d'équivalence in vivo et in vitro :**

### **2.1 Système de Classification Biopharmaceutique :**

Afin d'optimiser le travail de pré-formulation et de passer plus rapidement à l'étape de formulation, il est intéressant de classer les substances actives en fonction des propriétés physico-chimiques clés. C'est entre autre le rôle joué par le système de classification biopharmaceutique (SCB) qui permet d'estimer la biodisponibilité in vivo des substances actives en se basant sur leur solubilité et leur perméabilité.

Le système de classification biopharmaceutique (SCB) a été proposé par *Gordon L.Amidon et al* en 1995. Il s'agit d'un cadre scientifique pour la classification des PA basé sur quatre classes, en fonction de leur **solubilité aqueuse** et leur **perméabilité intestinale** : [36]

- **Classe I Solubilité élevée      Perméabilité élevée**
- **Classe II Solubilité faible      Perméabilité Elevée**
- **Classe III Solubilité élevée      Perméabilité Faible**
- **Classe IV Solubilité faible      Perméabilité Faible**

Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et un examen critique des excipients, le SCB prend en compte les principaux facteurs qui régissent la vitesse et le degré d'absorption des médicaments de formes solides administrées par voie orale à libération immédiate : composition excipient, dissolution, solubilité et perméabilité intestinale.[37]

### 2.1.1 Les différentes considérations du SCB au niveau international :

En 2000, la US-FDA a été le premier organisme de réglementation à publier des lignes directrices à l'intention de l'industrie décrivant comment respecter les critères de demande de dérogation d'études de BE in vivo de médicaments hautement solubles et hautement perméables (SCB Classe I ). Par la suite, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont publié des lignes directrices recommandant la façon d'obtenir la SCB biowaivers pour les médicaments de Classe III (solubilité élevée, faible perméabilité), en plus des médicaments de Classe I.

En 2015, l'US-FDA est devenue plus harmonisée avec l'EMA et l'OMS après la publication de deux lignes directrices à l'intention de l'industrie définissant les critères d'obtention du SCB biowaivers pour les médicaments de Classe I et de Classe III.[38]

Le Maroc et la Tunisie octroient les dispenses pour les médicaments de Classe I et de Classe III du système SCB pendant que la Chine, et l'Arabie Saoudite les octroient juste pour la Classe I. Le Japon ne prévoit pas encore de dispenses basées sur le SCB.

Le tableau en **annexe II** résume les différentes considérations du SCB au niveau international.

### 2.1.2 Dispense des études in vivo « Bioexemption (Biowaiver) » :

Le terme « Bioexemption » ou « Biowaiver » (en anglais) signifie que des études de biodisponibilité et / ou de bioéquivalence in vivo peuvent être abandonnées (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas considérées comme nécessaires lors de l'approbation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique). Au lieu de mener des études in vivo coûteuses et fastidieuses, un test de dissolution pourrait être utilisé comme base de substitution pour décider si deux produits pharmaceutiques sont équivalents.

Cette dérogation est limitée aux substances médicamenteuses possédant une grande solubilité, une perméabilité intestinale élevée et uniquement pour les formes solides à libération immédiate. La raison de cette restriction est que le médicament dans ces conditions se comporte comme une solution et donc la dissolution ne limite pas la biodisponibilité. Dans ce cas, la composition du produit pharmaceutique est négligeable et insignifiante à condition que les excipients n'influencent pas l'absorption du principe actif à travers la paroi du tube digestif.[37]

L'avantage majeur de cette dérogation est de simplifier les procédures d'approbation des produits pharmaceutiques et de réduire le temps et le coût des nouveaux produits sur le marché. Cette réglementation vise à réduire la charge réglementaire sans sacrifier la qualité des produits pharmaceutiques. [39]

## **2.2 Cas de dispense des études de bioéquivalence :**

On considère comme équivalents et ce sans avoir besoin d'études complémentaires, les médicaments donnés ci-après, toutefois les autorités règlementaires se réservent le droit de demander des études complémentaires quand elles le jugent nécessaire[40]

- Médicament dont la substance active est de Classe I et Classe III avec une dissolution in vitro très rapide ( dissolution > 85 % en un temps  $T \leq 15$  minutes ) et dont les excipients qui pourraient influencer sur la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes, les autres excipients sont qualitativement identiques et quantitativement très similaires.
- Médicament n'ayant pas un index thérapeutique étroit
- Les préparations parentérales (IV, IM, SC...) sous forme d'une solution aqueuse contenant la même SA à la même concentration que le médicament de référence et avec les mêmes excipients ou des excipients similaires et à des concentrations comparables à celles du médicament de référence (les mêmes principes sont applicables pour les solutions huileuses parentérales dans le cas où le même véhicule huileux est utilisé).
- Médicament à usage orale de forme solide à libération immédiate et à action systémique (non applicables pour des formulations sublinguales, buccales ou orodispersibles)
- Les solutions à usage oral (sirops, solutions alcooliques ou teintures), contenant la même concentration de SA que le médicament de référence, ainsi que les mêmes excipients à des concentrations comparables
- Les gaz médicaux
- Médicaments sous forme de poudre destinés à être reconstitués en solution
- Les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique sous forme de solution aqueuse contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.

- Les médicaments sous forme de solutions aqueuses pour inhalation par nébuliseur ou des gouttes nasales, destinés à être administrés par un dispositif identique et contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables
- Les médicaments à usage topique préparés sous forme de solution aqueuse et contenant la même SA à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.

**NB:**

L'utilisation de certains excipients différents, doit démontrer qu'elle n'affecte pas la biodisponibilité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament, comme c'est le cas pour :

- Les tampons, les conservateurs et les antioxydants pour les préparations parentérales,
- Les excipients connus avoir un effet sur le transit gastro-intestinal, la perméabilité Gastro-intestinale et donc l'absorption ou la stabilité de la SA dans le tube digestif.
- Les conservateurs, les tampons, les isotonisants et les viscosifiants pour les médicaments à usage local (auriculaire, ophtalmiques...).[40]

## **2.3 Etudes d'équivalence in vitro :**

Le génériqueur peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développée en réalisant des études dites : in vitro.

Ces études sont représentées principalement par des tests de dissolution :

### **2.3.1 Cinétique de dissolution comparative :**

Des études comparatives de dissolution *in vitro* peuvent être utiles pour démontrer l'équivalence de deux médicaments génériques , ils sont aussi importants pour fournir un processus de contrôle et une garantie de la qualité, déterminer les caractéristiques stables de libération en fonction du temps, et faciliter certaines déterminations réglementaires (par exemple, absence d'effet sur les performances du produit en cas de changements mineurs de formulation ou du changement du site industriel de fabrication)

L'évolution des tests de dissolution durant ces dernières années a permis une meilleure appréciation de la qualité et de la conformité des formes pharmaceutiques solides.

Les résultats de ces tests sont représentés par des valeurs en pourcentage de dissolution à différents temps exprimés en heures. Les valeurs obtenues peuvent être comparées à une échelle de référence de biodisponibilité connue.

L'extension de ces tests pour la démonstration de l'équivalence pour des formes solides permet de vérifier que le principe actif d'un générique sera délivré dans l'organisme de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence. Cependant, même si les procédures des tests de dissolution suivant la pharmacopée internationale recommandée pour le control qualité routinier sont compatibles avec les tests de dissolution Biowaiver (voir ci-dessus), ils ne peuvent être complètement appliqués pour l'évaluation de l'équivalence entre un générique et un produit de référence.[37]

Toutefois, étant donné que cette méthode de démonstration de l'équivalence souffre de nombreuses limitations, il est recommandé de l'utiliser le moins possible[41]

## **2.4 Cas où les études de bioéquivalence sont obligatoires :**

Hormis les cas décrits ci-dessus, il est recommandé de démontrer une constatation d'équivalence entre le produit faisant l'objet d'une AMM et le médicament de référence. Cette recommandation concerne plus particulièrement :

- ❖ Les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique, lorsque un ou plusieurs des critères suivants s'appliquent :
  - Médicaments indiqués pour un état grave nécessitant une efficacité thérapeutique garantie,
  - Index thérapeutique étroit,
  - Pharmacocinétique compliquée par une absorption incomplète, une élimination ou un métabolisme élevé lors du premier passage,
  - Propriétés physicochimiques défavorables,
  - Problèmes de biodisponibilité connus,
  - Proportion élevée des excipients par rapport au principe actif ;

- ❖ les produits à action systémique destinés à être administrés par une autre voie que la voie orale ou parentérale tel que les dispositifs transdermiques, gomme à mâcher et suppositoires ;
- ❖ les produits à libération modifiée à action systémique, du fait de l'augmentation brusque et prématurée du profil de concentration et de l'influence importante des interactions alimentaires ;
- ❖ les associations en proportions fixes ayant une action systémique où au moins un composant nécessite une étude in vivo ;
- ❖ les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solution (Pour ce type de produit, le concept de bioéquivalence ne convient pas. L'équivalence doit être démontrée par des études cliniques ou pharmacodynamiques comparatives et/ou in vitro) [42]

## **2.5 Etudes d'équivalence in vivo :**

Les études in vivo de bioéquivalence doivent faire l'objet d'un protocole d'essais et obéir aux bonnes pratiques cliniques Le paramètre observé est la biodisponibilité c'est-à-dire la vitesse et l'intensité de l'absorption du principe actif ou de sa fraction thérapeutique dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, en vue d'être disponible au niveau du site d'action.

Pour être bioéquivalents, deux médicaments doivent avoir des biodisponibilités équivalentes.

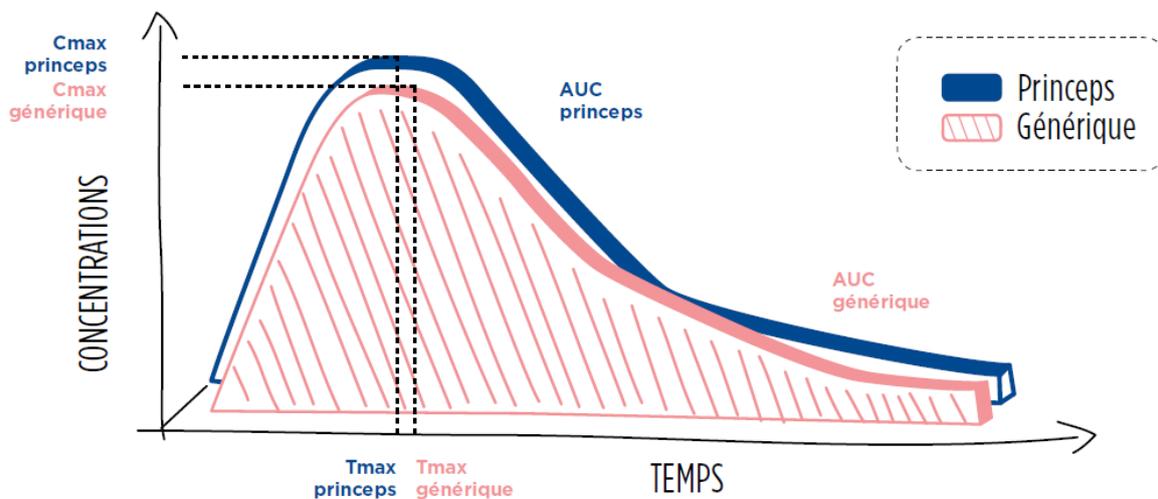
### **2.5.1 Biodisponibilité :**

#### **2.5.1.1 Définition :**

La biodisponibilité est une mesure de la vitesse et du taux auxquels un principe actif est absorbé dans la grande circulation à partir d'une préparation pharmaceutique et atteint son lieu d'action. La concentration sanguine de la substance active et/ou de ses métabolites actifs est donc un marqueur de la concentration au lieu d'action et une mesure valide de la biodisponibilité.[35]

Cette dernière s'évalue grâce à trois paramètres pharmacocinétique à partir des concentrations sanguines :

- La concentration maximale ( $C_{max}$ ).
- Le temps pour atteindre cette concentration maximale ( $T_{max}$ ).
- L'air sous la courbe qui correspondant à la quantité totale de médicament qui atteint la circulation sanguine



**Figure V : Paramètre pharmacocinétique de la biodisponibilité[29]**

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. Cependant, certaines voies d'administration permettent d'éviter cet effet :

### Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique

---

- Voie intra-veineuse +++
- Voie sub-linguale
- Voie trans-dermique
- Voie inhalée
- Voie nasale

#### **Remarque :**

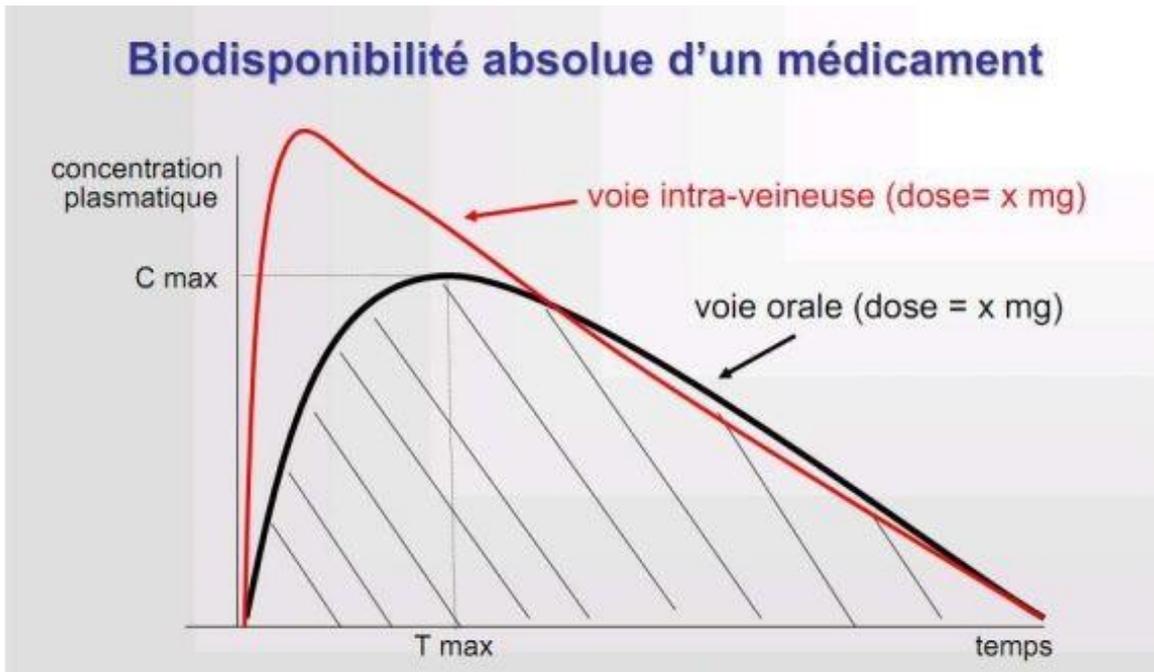
Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1<sup>er</sup> passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse.

#### **2.5.1.2 Biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative :**

La biodisponibilité (facteur F) ne peut être appréciée que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

➤ **La biodisponibilité absolue :** une forme extravasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

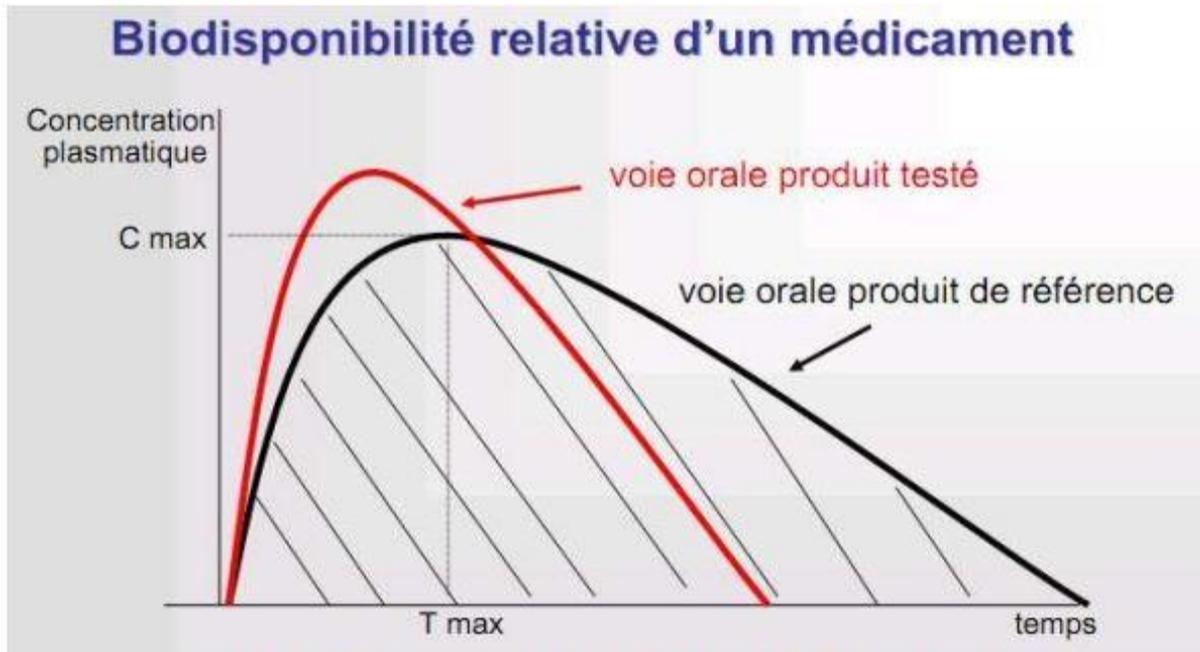
La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament.



**Figure VI : Biodisponibilité absolue d'un médicament**

- **La biodisponibilité relative** : où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intraveineuse. 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**).

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 à une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine®) qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.



**Figure VII : Biodisponibilité relative d'un médicament**

### 2.5.1.3 Les facteurs influant sur la biodisponibilité : [43]

Divers facteurs physiologiques réduisent la disponibilité des médicaments avant leur entrée dans la circulation systémique. Si un médicament est pris avec ou sans nourriture, cela affectera également l'absorption d'autres médicaments pris simultanément, et cela pourra modifier l'absorption et le métabolisme de premier passage. La motilité intestinale modifie la dissolution du médicament et peut affecter le degré de dégradation chimique de la drogue par la microflore intestinale. Les états pathologiques affectant le métabolisme du foie ou de la fonction gastro-intestinale auront également un effet.

D'autres facteurs peuvent s'inclure, mais ne sont pas limités:

- Les propriétés physiques de la drogue (hydrophobie, pKa, solubilité);
- La formulation du médicament (à libération immédiate, excipients utilisés, les méthodes de fabrication, à libération modifiée - à libération retardée, à libération prolongée, etc.);
- si la formulation est administrée dans un repas ou à jeun;
- la vitesse de vidange gastrique;

- les différences circadiennes;
- les interactions avec d'autres médicaments/aliments.

Chacun de ces facteurs peut varier d'un patient à l'autre (variation inter-individuelle), mais aussi chez le même patient au cours du temps (variation intra-individuelle).

## **2.5.2 Bioéquivalence :**

### **2.5.2.1 Définition :**

La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités des médicaments comparés.

### **2.5.2.2 Intérêt de la bioéquivalence :**

Les tests de bioéquivalence constituent la pierre angulaire de la réglementation des génériques.

L'étude de bioéquivalence entre un générique et sa référence doit garantir qualité, efficacité et innocuité en impliquant un nombre limité de sujets avec un coût moindre sans pour autant avoir recours aux essais cliniques, qui, quant à eux font appel à de nombreux patients ainsi qu'à un budget pharmaceutique.

Un essai de bioéquivalence a pour objectif d'établir une équivalence thérapeutique entre deux formulations (générique et princeps) mises à la disposition des prescripteurs; le but ultime est de permettre des substitutions entre ces deux derniers.

### **2.5.2.3 Réalisation d'une étude de bioéquivalence :**

Conformément aux directives de l'OMS , la réalisation d'une étude de bioéquivalence doit répondre à une multitude de critères [44]

#### **2.5.2.3.1 Les normes d'un centre de bioéquivalence :**

Afin d'assurer une bonne conduite de l'étude, le site d'investigation doit répondre à des critères bien établis,[45][44] énumérés ci-dessous :

- Doit avoir suffisamment d'espace et des installations pour abriter au moins 16 volontaires sains.
- La nécessité de lits et l'hébergement dépend du type d'essais et du produit à l'essai, et doit être décrite dans le protocole
- Avoir des salles de réunion.
- Une salle pour la sélection des volontaires
- Des vestiaires
- Des salles d'eau facilement accessibles et en quantité suffisantes
- Une zone adéquate où doivent être assurés les repas et les loisirs des volontaires sains
- Une zone réglementée pour opérations pharmaceutiques
- Une salle pour administrer le produit à l'essai
- Une salle pour la gestion des prélèvements (séparation plasmatique, congélation)
- Une salle pour préparer des repas standardisés
- Disponibilité d'équipement de premiers secours et de médicaments appropriés aux urgences
- Des installations adéquates pour prodiguer des soins appropriés aux sujets qui exigent une prise en charge en urgence.

### 2.5.2.3.2 Les principaux intervenants dans une étude de bioéquivalence :

#### a. Autorités compétentes :

C'est l'institution qui délivre, après avis favorable du comité d'éthique, une autorisation permettant le lancement de l'étude (MSPRH en Algérie)

#### b. Comité d'éthique :

Structure multidisciplinaire indépendante des promoteurs, des investigateurs et de toute influence induite (ex : politique, commerciale...)

Un comité d'éthique est typiquement composé de membres qui rassemblent les qualifications et l'expérience suffisante pour examiner comme il se doit les aspects éthiques, scientifique, médicaux et financiers d'une étude [46]

Ce comité est habituellement établi par un gouvernement (MSPRH en Algérie) où une autorité institutionnelle (hôpital, centre de recherche, université ...)

Nb : le premier comité d'éthique dans le monde arabe a été créé en Algérie le 31 juillet 1990 (loi n°90-17). [47]

#### c. Contract Research Organization ( CRO ) :

C'est une organisation indépendante proposant des services tels que : le développement biopharmaceutique, le développement d'analyses biologiques , la commercialisation, la recherche préclinique , la recherche clinique , la gestion des essais cliniques, la bioéquivalence et la pharmacovigilance, aux industries pharmaceutiques , biotechnologiques et des dispositifs médicaux sous la forme de services de recherche sous-traités à contrat. Cette société est parfois assimilée à un promoteur [48]

#### **d. Promoteur**

Tout individu, entreprise institution ou organisme qui prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et / ou de financer une recherche impliquant la personne humaine à partir d'un rationnel scientifique documenté (données expérimentales, besoin médical..).

Il est responsable devant les autorités administratives du bon déroulement de l'essai thérapeutique et de la diffusion de toute information relative à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

Le promoteur rédige un protocole détaillé de l'étude ainsi que la note d'information et le consentement éclairé qui doivent être remis au patient. Ces documents sont ensuite soumis à un Comité d'éthique et aux autorités compétentes pour évaluation et autorisation.

Le Promoteur va ensuite le proposer aux investigateurs qui participent à l'étude et en assurent le bon déroulement. [49]

#### **e. Investigateur**

Individu médicalement qualifié (Médecin), responsable de la réalisation pratique de l'étude proposé par le promoteur (recrutement-inclusion des sujets, administration des traitements, recueil des données, synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport).

Il détient la responsabilité scientifique de l'étude et s'engage à mener la recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques [49]

### 2.5.2.3.3 Les étapes de l'étude :

#### A. Etablissement du protocole de l'étude :

##### i. Objectif de l'étude.

Une étude de bioéquivalence est essentiellement une étude comparative de biodisponibilité visant à établir s'il y a ou s'il n'y a pas une équivalence entre les produits des tests et les produits de référence.

Des études de bioéquivalence pharmacocinétiques sur des produits conçus pour délivrer le PA pour l'exposition systémique servent deux objectifs :

- sert de remplacement à des preuves cliniques de l'innocuité et l'efficacité du produit générique ;
- sert de mesure in vivo de qualité pharmaceutique.

Dans les sections suivantes, les exigences pour la conception et la conduite des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence sont formulées

##### ii. Type de protocole (Selon la molécule).

Lors des essais contrôlés randomisés, les participants à l'essai sont affectés de manière aléatoire aux bras de traitement ou de contrôle. L'affectation aléatoire d'un sujet d'étude à un bras de traitement ou de contrôle est appelée la « randomisation ». Différents outils peuvent être utilisés pour la randomisation (enveloppes fermées, séquences informatiques, chiffres aléatoires). La randomisation comporte deux composants : la génération d'une séquence aléatoire et la mise en œuvre de cette séquence aléatoire, si possible de façon à ce que les participants ne connaissent pas la séquence.

Il existe différents types de méthodologie d'étude randomisée

➤ **Méthodologie d'essai en groupe parallèle :**

Lors de la randomisation en groupe parallèle, chaque participant reste dans le bras de traitement auquel il a été affecté pour toute la durée de l'étude. La méthodologie en groupe parallèle peut être appliquée à de nombreuses maladies, ce qui permet de mener des expériences simultanées dans plusieurs groupes et dans des lieux séparés.

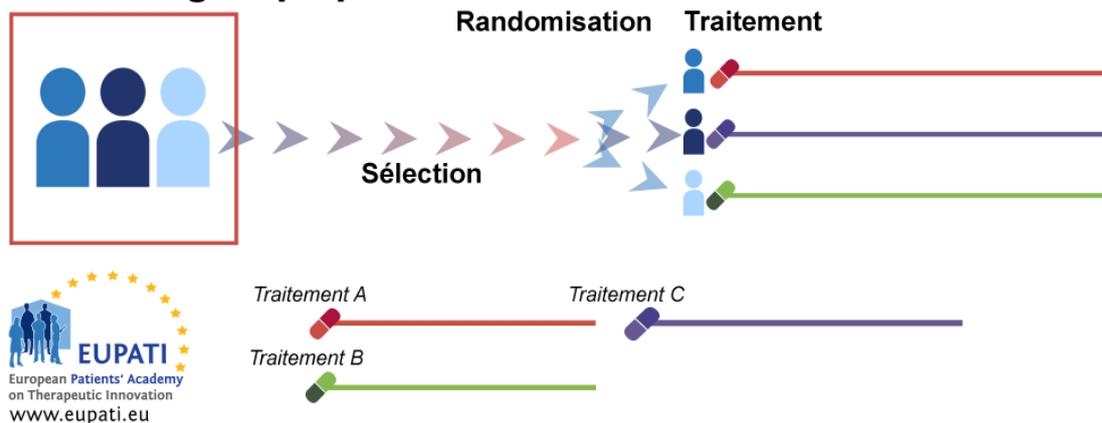
**Avantage :**

- Simplicité d'organisation de l'essai et d'analyse des données
- Durée plus courte
- Applicable aux principes actifs à demi-vie longue

**Inconvénients :**

- Nécessité d'un plus grand nombre de sujets vu que la variabilité inter-sujet influence l'interprétation des résultats [50]

**Essai en groupe parallèle**



**Figure VIII : Essai en groupe parallèle[51]**

➤ **Méthodologie d'essai de type croisée (cross-over) :**

La randomisation de type cross-over a lieu lorsque les participants reçoivent une séquence de différents traitements c'est-à-dire que les patients passent d'un traitement à l'autre au cours de l'essai . Chaque traitement commence à un point équivalent, et chaque personne est son propre contrôle. Cependant, il doit y avoir un décalage temporel suffisant entre les différentes phases du traitement (période de sevrage)

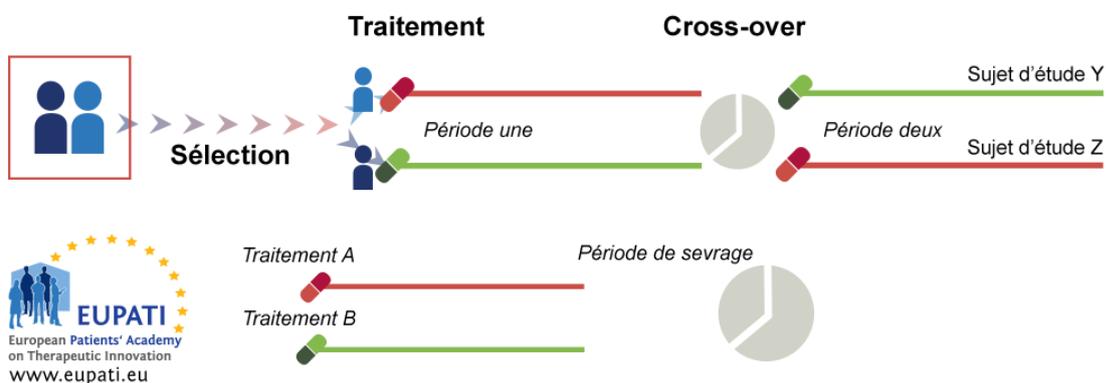
**Avantage :**

- L'erreur intra-sujet et moindre
- Nécessite un faible nombre de sujets

**Inconvénients :**

- L'effet de traitement ou effet de report (carryover effet). Il est défini comme l'effet du traitement de la période précédente sur la réponse à la période suivante
- Méthode plus longue comparant à la conception parallèle ... [50]

**Essai de type cross-over**



**Figure IX : Essai de type cross-over[51]**

➤ **Méthodologie d'essai de type répliquée :**

Elle est utilisée lorsque l'essai concerne un principe actif à pharmacocinétique hautement variable, c'est-à-dire dont la variabilité des paramètres pharmacocinétiques dépasse les 30%. Au cours de l'étude, le produit de référence doit être administré au moins deux fois à chaque sujet afin qu'il soit possible de déterminer la variabilité intra-sujet, le produit à l'essai (T - pour « test ») doit être administré soit une fois dans un plan d'étude à trois périodes (RTR, TRR, RRT) soit deux fois dans un plan d'étude à quatre périodes (TRTR, RTRT) [52]

**Avantage :**

- Nécessite un faible nombre de sujet
- Comparaison de la variabilité intra-sujet
- Applicable aux principes actifs à pharmacocinétique hautement variable

**Inconvénients :**

- Durée très longue
- Nécessite un grand nombre d'échantillon

**B. Recrutement et sélection des volontaires :**

**i. Nombre des volontaires :**

Le nombre de participants devant être recrutés pour l'étude doit être estimé en tenant compte des normes qui doivent être respectées pour une méthode appropriée.

En outre, un nombre supplémentaire de participants devrait être recruté et dosé (recevoir un traitement) et leurs échantillons analysés en se basant sur le taux estimé d'abandons et / ou de retraits, taux qui dépendra de l'innocuité et de la tolérabilité du médicament. Le nombre de participants recrutés devrait toujours être justifié par le calcul de la taille des échantillons fourni dans le protocole de l'étude. Un minimum de 12 participants est requis.

## ii. Sélection des participants :

La population de participants pour des études de bioéquivalence doit être choisie dans le but de réduire les risques pour les sujets et de minimiser la variabilité intra-sujet permettant la détection de différences entre les produits pharmaceutiques. Par conséquent, les études doivent normalement être effectuées chez des **volontaires sains, sans bénéfices directs**.

- a) **Sexe** : Les participants peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Toutefois, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être considéré sur une base individuelle. Les enquêteurs devraient s'assurer que les femmes se portant volontaires ne sont pas enceintes ou susceptibles de devenir enceintes pendant l'étude.
- b) **Âge** : Les participants doivent avoir entre 18 et 55 ans.
- c) **Masse** : Les participants doivent avoir une masse corporelle dans la fourchette normale selon les valeurs normales admises pour l'Indice de Masse Corporelle (IMC = poids en kg divisé par la taille en mètres carrés, soit kg / m<sup>2</sup>), de préférence entre 18,5 et 30 kg / m<sup>2</sup>, ou dans une limite de 15% de la masse corporelle idéale.
- d) **Consentement éclairé** : Tous les participants prenant part à l'étude doivent être capables de donner un consentement éclairé.
- e) **Examens médicaux** : Les participants devraient être examinés pour s'assurer qu'ils conviennent au moyen de tests cliniques de laboratoire, d'un examen approfondi des antécédents médicaux et d'un examen médical complet. Selon la classification thérapeutique et le profil de l'innocuité du médicament, des investigations médicales spéciales peuvent être réalisées avant, pendant et après l'achèvement de l'étude.
- f) **Tabagisme et Abus de drogue ou d'alcool** : Les participants doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, dans le cas où ils le sont, ceci doit être signalé.

## iii. Inclusion des patients :

Si le PA étant l'objet de l'investigation est connu pour avoir des effets néfastes et que les effets ou les risques pharmacologiques sont considérés comme inacceptables pour des volontaires sains, il peut être nécessaire d'utiliser à la place des patients, en prenant des précautions et sous une surveillance appropriée. Dans ce cas, le demandeur doit justifier l'utilisation de patients au lieu de volontaires sains.

#### **iv. Signature des consentements de participation :**

Les volontaires procèdent, avant tout lancement d'étude, à un bilan de santé gratuit incluant un électrocardiogramme et des tests de laboratoire. Les résultats de ces examens leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement [53], obligatoirement signé par les participants sélectionnés avant le lancement de l'étude

#### **v. Prise en compte des abandons et des retraits :**

Un nombre de sujets, en plus du nombre estimé lors du calcul de la taille de l'échantillon, devrait être recruté dans l'étude. Cette stratégie permet de contrer les éventuels abandons [54]. Les raisons du retrait (par exemple une réaction indésirable aux effets du médicament ou des raisons personnelles) doivent être expliquées. Si un participant se retire en raison d'un événement indésirable après avoir reçu au moins une dose du médicament de l'étude, les données sur les concentrations plasmatiques / sériques du participant doivent être fournies.[55]

### **C. Les produits de l'étude :**

#### **➤ Produit de référence :**

Le médicament princeps est le plus souvent la spécialité référence avec lequel le médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en tant que spécialité générique, est censé être substituable dans la pratique clinique. Cette spécialité devrait avoir les preuves de sa qualité, son innocuité et son efficacité documentées dans des études de pré-commercialisation et des systèmes de surveillance post-marketing.

Ces produits devraient être achetés auprès d'un marché bien réglementé et dont le choix est justifié par le demandeur, mentionnant le pays d'origine, le numéro de lot, la date d'expiration, ainsi que les résultats de l'analyse pharmaceutique.

➤ **Produit test :**

Le produit test utilisé dans l'étude doit être représentatif du produit devant être commercialisé et fabriqué en accord avec les BPF. Par conséquent, non seulement la composition et les caractéristiques de la qualité, mais aussi les méthodes utilisant les mêmes méthodes que celles des futurs cycles de production routiniers.

Il devrait normalement provenir d'un lot d'au moins 1/10ème de l'échelle de production ou 100 000 unités, en fonction du nombre le plus élevé, sauf justification contraire. Dans le cas d'un lot de production inférieur à 100 000 unités, un lot de production complet sera exigé.

Des échantillons du produit à partir de lots supplémentaires fabriqués à l'échelle pilote et / ou à grande échelle, présentés à l'appui de la demande, devraient être comparés avec ceux du lot test de l'étude de bioéquivalence, et devraient montrer des profils de dissolution in vitro similaires lors de l'utilisation de conditions d'essai de dissolution appropriées

**D. Conduite de l'étude :**

**1- Normalisation :**

Les conditions de tests doivent être normalisées de manière à minimiser la variabilité de l'ensemble des facteurs impliqués, à l'exception de ceux des produits à tester. Par conséquent, la normalisation du régime alimentaire, de la consommation de liquides et de l'exercice est recommandée.

**a) Prise de dose :**

L'heure de l'ingestion des doses doit être spécifiée, cependant, la conduite d'une étude à doses multiples chez des patients est acceptable si une étude à dose unique ne peut pas être réalisée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérabilité, et si une étude à dose unique n'est pas possible chez les patients.

**b) Consommation de liquide et de nourriture / conditions à jeun ou non à jeun :**

La consommation de liquides peut influencer profondément le transit gastrique des formes posologiques administrés par voie orale, Il est donc recommandé que l'ingestion d'eau soit autorisée à volonté, sauf pendant l'heure avant et après l'administration du médicament, le

volume de liquide administré au moment de la prise de la dose doit être constant (généralement de 150 à 200 ml)

En général, une étude de bioéquivalence doit être effectuée dans des conditions à jeun car cela est considéré comme étant la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les formulations. Par ailleurs, pour les produits où la RPC recommande la prise du médicament après avoir mangé, l'étude de bioéquivalence doit dans ce cas être réalisée dans des conditions non à jeun

Dans les études à jeun, les participants doivent jeûner pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf justification contraire, et aucune nourriture n'est autorisée pendant au moins 4 heures après la prise de la dose, avec des repas normalisés en ce qui concerne la composition et l'heure de l'ingestion pendant une période de temps adéquate.

Dans le cas où l'étude doit être effectuée dans des conditions non à jeun, il est recommandé que :

- le repas soit riche en matières grasses et riche en calories
- l'heure de la prise du médicament par rapport à la consommation de nourriture soit conforme au RPC du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée, il est recommandé que les participants commencent à manger 30 minutes avant l'administration du produit pharmaceutique et finissent leur repas dans les 30 minutes qui suivent.

Dans certaines situations les produits testés doivent être administrés après la consommation d'un repas (conditions non à jeun).

Toutefois, pour les produits ayant des caractéristiques spécifiques de formulation (par exemple, des microémulsions), des études de bioéquivalence réalisées aussi bien dans des conditions à jeun que non à jeun sont nécessaires, à moins que le produit ne doive être pris qu'à l'état de jeûne ou qu'à l'état nourri.

**c) 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 le débit sanguin et la motilité gastro-intestinaux. Le même modèle de posture et d'activité physique devrait être appliqué à chaque période d'étude.[54]

**d) Médicaments administrés en concomitance :**

Les participants ne doivent pas prendre d'autres médicaments pendant une période appropriée avant et pendant l'étude. Dans le cas où l'administration de médicaments en concomitance est inévitable, et que d'autres médicaments soient administrés à un participant, par exemple pour traiter des effets indésirables tels que des maux de tête, l'utilisation doit être signalée (la dose et l'heure de l'administration).

**e) Période d'épuration :**

Lors des études utilisant une conception croisée, une période suffisante de sevrage entre les périodes de dosage est nécessaire pour atténuer l'effet résiduel éventuel de la dose précédente qui peut être reporté à la période de dosage suivante. Cette durée est calculée en fonction de la demi-vie d'élimination du principe actif du produit médicamenteux qui est généralement supérieur à cinq fois la demi-vie terminale moyenne du médicament.

**f) Prélèvement des échantillons :**

Le sang devrait être le liquide biologique échantillonné pour le dosage du médicament. Dans la plupart des cas, les dosages sont effectués dans le plasma ; cependant, dans certains cas, il peut être préférable d'effectuer la bioanalyse sur du sang entier ou du sérum. Il arrive parfois que la concentration du médicament dans un liquide autre que le sang puisse être mieux corrélée avec l'effet (urine) [54]

Il faudrait prélever au moins 12 échantillons par sujet par dose afin de pouvoir calculer les paramètres pharmacocinétiques pertinents cités ci-après

**g) Temps d'échantillonnage :**

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

**h) Conservation des échantillons :**

Les échantillons devraient être prélevés, traités et conservés dans des conditions qui ne causent pas de dégradation ou d'interconversion importante des substances à analyser.

**2- Paramètres pharmacocinétiques évalués :**

Les paramètres de biodisponibilité suivants doivent être évalués :

- a) L'ASC<sub>t</sub>, l'ASC<sub>∞</sub>, la C<sub>max</sub>, le t<sub>max</sub> de concentration plasmatique en fonction des profils de temps. Les paramètres supplémentaires qui peuvent être signalés comprennent la vitesse terminale, l' $\lambda_z$ , le t<sub>1/2</sub>. ASC (0-t) et la C<sub>max</sub> qui sont considérés comme étant les paramètres les plus pertinents pour l'évaluation de la bioéquivalence.
- b) L'ASC (0- $\tau$ ), la C<sub>max</sub>, ss, la C<sub>min</sub>, ss, le t<sub>max</sub>, ss, la fluctuation (% PTF) et le swing (% Swing) pour les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate menées à l'état d'équilibre.
- c) L'Ae (0-t) et, le cas échéant, le R<sub>max</sub>, doivent être déterminés en utilisant les données des voies urinaires,
- d) Toute autre caractéristique justifiable
- e) La méthode d'estimation des valeurs de l'ASC doit être spécifiée

**3- Analyses statistiques :**

Tous les paramètres pharmacocinétiques dépendants de la concentration (par exemple l'ASC et la C<sub>max</sub>) doivent être transformés en logarithme avant l'analyse statistique.

L'approche générale est de construire un intervalle de confiance de 90% et de parvenir à une conclusion d'équivalence pharmacocinétique si cet intervalle de confiance est

dans les limites définies. La nature des intervalles de confiance paramétriques signifie que cela équivaut à la réalisation de deux tests unilatéraux de l'hypothèse au seuil de signification de 5%. Les antilogos des limites de confiance obtenus constituent l'intervalle de confiance de 90% pour le rapport des moyennes géométriques entre le générique et les produits de référence.

#### **4- Bioanalyse :**

La partie bioanalytique des tests de bioéquivalence devrait être menée conformément aux principes applicables de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de BPF.

Les méthodes bioanalytiques utilisées pour déterminer la fraction active et/ou son ou ses produit(s) métaboliques dans le plasma, le sérum, le sang ou l'urine, ou de toute autre matrice appropriée, doivent être bien caractérisées, et entièrement validées et documentées pour fournir des résultats fiables.

Les principes et les procédures de méthode de validation bioanalytique et d'analyse des échantillons de l'étude décrits dans une directive mise à jour de l'EMA ou de la FDA doivent être employés.

Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui est essentielle pour assurer l'acceptabilité de la performance et la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes : la sélectivité, la limite inférieure de quantification, la fonction de réaction et la plage d'étalonnage (performance de la courbe d'étalonnage), l'exactitude, la précision, les effets de la matrice, la stabilité du ou des analyte(s) dans la matrice biologique, la stabilité du ou des analyte(s) et de l'étalon interne, pendant la totalité de la période d'entreposage et des conditions de traitement.

#### **5- Rapport de l'étude :**

Le rapport d'une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence devrait fournir la documentation complète de son protocole, de sa conduite et de son évaluation, en se conformant aux BPC, BPL et BPF. Il doit être rédigé en conformité avec les directives E3 de l'ICH E3 et doit être signé par l'investigateur principal.[56]

### 2.5.2.4 Critères d'acceptation de la bioéquivalence :

Le test de bioéquivalence indique que nous pouvons conclure que deux traitements ne sont pas différents l'un de l'autre si l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre une mesure d'exposition transformée par logarithme (ASC et / ou C max) tombe complètement dans la plage de valeurs comprise entre 80,00% et 125,00 % .

Il est important de noter que nous concluons seulement que les deux traitements ne sont «pas différents» l'un de l'autre. Nous ne concluons pas qu'ils sont les mêmes. Cependant, si l'intervalle de confiance de 90% se situe en dehors de la plage de 80,00% -125,00 %, nous concluons que les deux traitements sont différents l'un de l'autre.

L'évaluation statistique des différents paramètres pharmacocinétiques utilisés en bioéquivalence peut être plus sévère pour certains médicaments tel ceux à marge thérapeutique étroite, grâce à l'utilisation de valeurs limites plus strictes. La fourchette de 80,00 % - 125,00 % utilisée habituellement est, dans ce cas, resserrée à 90,00 % -111,11 %.

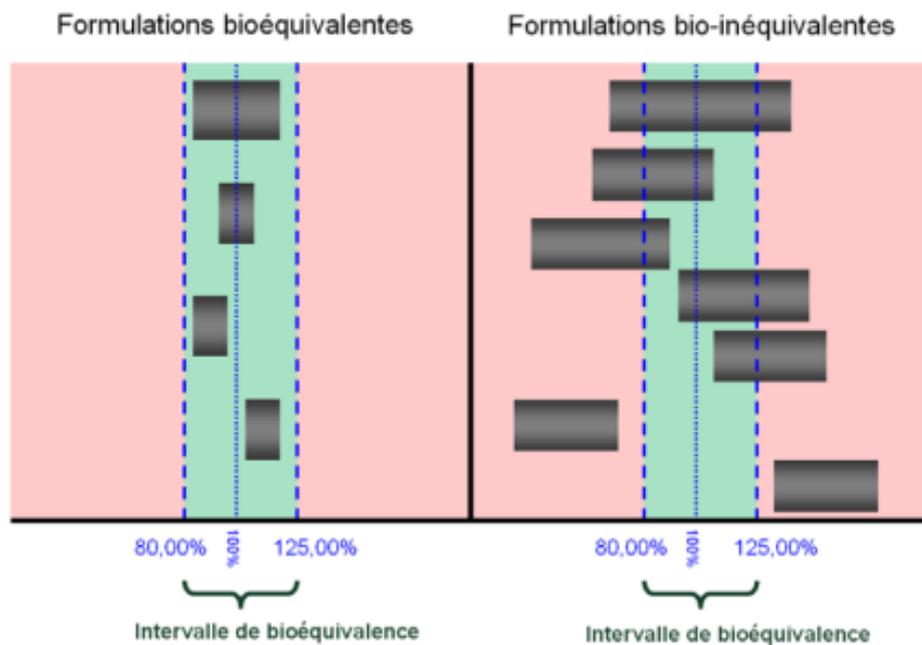


Figure X : Critères d'acceptation de la bioéquivalence[57]

### 2.5.3 Corrélation in vivo in vitro :

Les corrélations in vitro in vivo (IVIVC) sont décrites et recommandées par différentes lignes directrices (FDA, Pharmacopée américaine) et sont définies comme un modèle prédictif établissant une relation entre une propriété physicochimique d'une forme pharmaceutique (profil de dissolution ou libération du produit) et une propriété biologique (concentration plasmatique ou quantité de médicament absorbé).

Au cours du développement des médicaments, elles sont utilisées à la fois pour réduire les temps de développement mais aussi pour optimiser les formulations des formes pharmaceutiques.

La détermination d'une corrélation valide va permettre de limiter les essais in vivo chez l'homme durant le développement, de fixer des normes de dissolution sur des critères objectifs et d'utiliser les données in vitro comme substitut de certaines études de bioéquivalence. De plus, la recherche de corrélation in vitro in vivo, pour les formes orales à libération prolongée est aussi une recommandation des autorités et une exigence réglementaire, car à la différence de la forme immédiate, les formes LP sont conçues pour fournir un profil de concentration distinct, généralement se prolongé au-delà de 12 heures, et ne peuvent pas être caractérisés par un essai de dissolution à point unique. Pour cette raison, il est souvent plus facile de développer une IVIVC pour un produit LP que pour une forme immédiate.



Figure XI : Corrélation in vivo in vitro

Le **tableau n°6** démontre la relation entre les différentes classes du SCB et la corrélation IVIV :

**Tableau 6: Corrélation IVIV et SCB [58]**

<b>Classe</b>	<b>Solubilité</b>	<b>Perméabilité intestinale</b>	<b>Corrélation IVIV</b>
<b>I</b>	<b>Haute</b>	<b>Haute</b>	CIVIV si la vitesse de dissolution est plus faible que la vitesse de vidange gastrique
<b>II</b>	<b>Faible</b>	<b>Haute</b>	CIVIV si la vitesse de dissolution in-vitro est identique à la vitesse de de dissolution in-vivo
<b>III</b>	<b>Haute</b>	<b>Faible</b>	Pas de corrélation
<b>IV</b>	<b>Faible</b>	<b>Faible</b>	Pas de corrélation



## **Chapitre III : « Considération réglementaires nationales et internationales pour la réalisation des études de bioéquivalence »**

Ce chapitre vise à discuter les similitudes et les différences des protocoles appliqués par les autorités de réglementations nationales ainsi qu'internationales lors de la réalisation des différentes étapes d'une étude de bioéquivalence.

## 1- Type de l'étude :

Une étude de bioéquivalence doit être conçue de manière à réduire la variabilité inter et intra sujets et donc d'éviter les résultats biaisés

L'étude randomisée, croisée à dose unique demeure une méthode de choix. Cependant dans certains cas, d'autres méthodes peuvent être sollicitées à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, on cite la conception parallèle pour des demi-vies très longues, le **FDA**, **ICH** et **EMA** autorisent la réalisation de cette conception si l'étude croisée est problématique, l'**OMS** quant à elle l'applique pour les médicaments à libération prolongée, une conception répliquée pour une pharmacocinétique très variable.

Selon le pays, divers organismes de réglementation fournissent des détails sur le type d'étude à effectuer ainsi que sur leur nombre, tel indiqué ci-dessous :

**Tableau 7 : Types d'études réalisés selon différentes organisations**

Pays/ Organisations	Médicaments à libération immédiate	Médicaments à libération modifiée
<b>OMS</b> [59]	Une étude croisée en deux périodes et deux séquences comportant des sujets à jeun, est préférée. Dans le cas où le médicament est connu pour causer des troubles gastro-intestinaux ou si l'étiquetage du produit de référence le mentionne, une étude dans des conditions non à jeun devient privilégiée	Une étude en conception parallèle, comportant des sujets à jeun et des sujets alimentés
<b>ICH</b> [60]	Une étude croisée, en deux périodes et deux séquences	Une étude à jeun associée à une étude avec repas

<p><b>FDA</b> [61]</p>	<p>Deux études :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une étude croisée en deux périodes , deux séquences à dose unique comportant des sujets à jeun</li> <li>- Une étude croisée à dose unique comportant des sujets alimentés si les aliments sont mentionnés dans la monographie du produit , si un plan d'étude à doses multiples est important , une administration de dose et un échantillonnage appropriés doivent être effectués</li> </ul>	<p>Une étude à jeun associée à une étude avec repas, réalisées sur la plus haute résistance du produit en cause</p>
<p><b>EMA</b> [27]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une étude randomisée ,croisée en deux périodes , deux séquences à dose unique comportant des sujets à jeun</li> <li>- Une étude croisée à dose unique comportant des sujets alimentés ( en plus de l'étude à jeun) si les aliments sont mentionnés dans la monographie du produit</li> </ul> <p>Si un plan d'étude à doses multiples est important , une administration de dose et un échantillonnage appropriés doivent être effectués</p>	<p>Une étude à jeun associée à une étude avec repas</p>
<p><b>GCC</b> [62]</p>	<p>Une étude croisée, en deux périodes et deux séquences à dose unique comportant des sujets à jeun</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Une étude à dose unique à répétition, sur des sujets à jeun</li> <li>- Une étude à dose unique, sans répétition, sur des sujets alimentés</li> </ul>
<p><b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]</p>	<p>Une étude croisée, en deux périodes et deux séquences</p>	<p>Non spécifié</p>
<p><b>JAPON</b> [64]</p>	<p>Une étude comportant des sujets à jeun et sujets alimentés</p>	<p>Sujets à jeun, sujets alimentés et étude en conception répliquée</p>
<p><b>JFDA</b> [65]</p>	<p>Une étude à dose unique comportant des sujets à jeun</p>	<p>Une étude à jeun associée à une étude avec repas</p>

<b>MAROC</b> [66]	Une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, deux séquences comportant soit des sujets à jeun ou alimentés	Non spécifié
<b>TUNISIE</b> [67]	Une étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes et deux séquences, comportant des sujets à jeun	Non spécifié
<b>ALGERIE</b>	Non appliqué	Non appliqué

## 2- Choix des sujets :

Les volontaires doivent être sélectionnés pour vérifier leur adéquation à l'aide de tests de laboratoire, antécédents médicaux et examen physique. Si nécessaire, des examens médicaux spéciaux peuvent être effectués avant et pendant les études. Les sujets qui sont ou ont déjà été traités pour des problèmes gastro-intestinaux ou convulsifs, troubles dépressifs ou hépatiques, et chez qui il existe un risque de récurrence au cours de la période d'étude doit être exclue. Ils ne doivent avoir aucun antécédent d'abus d'alcool ou de problèmes de drogue et devrait de préférence être non-fumeurs.

Des critères clairs d'inclusion et d'exclusion doivent être énoncés dans le protocole de l'étude, si le produit pharmaceutique est destiné à être utilisé chez les deux sexes, le promoteur devrait inclure les hommes et les femmes dans l'étude.

Des facteurs pouvant fortement influencer la variabilité intra individuel et interindividuel et aboutissent par conséquent à une population d'étude très hétérogène c'est pour cela que le nombre de participants requis pour une étude de bioéquivalence doit être significatif, un nombre minimum de 12 est requis.

**Tableau 8: Critères de choix des volontaires selon les différentes organisations**

<b>Pays/ Organisations</b>	<b>Age</b>	<b>IMC (kg/m 2)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Nombre</b>
<b>OMS</b> [40]	entre 18 et 55 ans	18 - 30	Les deux sexes	Minium de 12
<b>ICH</b> [62]	entre 18 et 55 ans	dans la plage normale selon la normale acceptée pour l'IMC ou dans les 15% de la masse corporelle idéale, ou toute autre référence reconnue.	Les deux sexes	Pas moins de 12
<b>FDA</b> [34]	18 et plus	18,5 - 24,9	Les deux sexes	Minimum de 12
<b>EMA</b> [33]	18 ans et plus	18 - 30	Les deux sexes	Minimum de 12
<b>GCC</b> [62]	entre 18 et 55 ans	Le poids corporel, la taille et la musculature doivent être dans les limites de 15% de la normale.	Si les femmes sont incluses dans l'étude, les effets dus aux différences entre les sexes, le cycle menstruel (le cas échéant) sont examinés statistiquement	Pas moins de 12 (24 pour les médicaments hautement variables)
<b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]	entre 18 et 55 ans	18,5 - 30	Les deux sexes	24
<b>JAPON</b> [68]	Volontaires adultes et sains	18.5 – 25	Les deux sexes	Non précisé
<b>JFDA</b> [65]	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié
<b>MAROC</b> [66]	entre 18 et 55 ans	18 – 30	Les deux sexes	Non spécifié

<b>TUNISIE</b> [64]	18 ans et plus	18 - 30	Les deux sexes (parfois recrutement préférentiel du sexe masculin pour des raisons culturelles ou afin d'éviter d'éventuelles interférences hormonales)	12 à 69
<b>ALGERIE</b> [69]	Entre 18 et 55 ans	Dans la fourchette normale pour leur âge	Les deux sexes	De 18 à 24

### **3- Apport hydrique et régime alimentaire :**

Il existe une concordance entre les organisations concernant l'administration du produit avec un volume normalisé d'eau qui est dans l'ensemble entre 150 et 250 ml. L'administration d'eau avec le médicament peut être interdite dans le cas d'un produit pouvant être pris sans eau.

La prise du médicament est effectuée selon ses caractéristiques soit à l'état de jeune ou alimenté. Dans le cas d'une étude après repas un régime hyperlipidique et hypercalorique est recommandé, tout en restant basé sur les habitudes et le régime locaux, dans le cas contraire, un jeune d'au moins 8h est généralement requis

Le tableau suivant détaille les différentes considérations pour chaque organisation :

**Tableau 9 : Apport hydrique et régime alimentaire selon les organisations**

Pays/ Organisations	L'administratio n du produit et l'apport hydrique	Régime alimentaire		
		Etude à jeun		Etude après repas
		avant dose	après dose	
<b>OMS[59]</b>	La dose doit être prise avec un volume standard d'eau (150–250 ml) 1 heure avant, 2 heures après l'administration du médicament, l'eau est autorisée, à volonté.	état de jeun d'au moins 10 heures	aucune nourriture pendant au moins 4 heures.	selon le RCP du produit de référence
<b>ICH[62]</b>	volume de fluide constant (200 ml par exemple)	état de jeun d'au moins 10 heures	aucune nourriture pendant au moins 4 heures.	selon le RCP du produit de référence
<b>FDA[34]</b>	240 ml d'eau. - le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	état de jeun d'au moins 10 heures	aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Les sujets doivent commencer le repas recommandé 30 minutes avant l'administration du médicament. Les sujets de l'étude devraient manger ce repas en 30 minutes ou moins ; Cependant, le produit médicamenteux doit être administré 30 minutes après le début du repas.

<p><b>EMA[33]</b></p>	<p>Au moins 150 ml d'eau. Le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament</p>	<p>au moins 8 heures de jeune</p>	<p>aucune nourriture pendant au moins 4 heures.</p>	<p>Selon le RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP-de l'auteur, il est recommandé que les sujets commencent le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et mangent ce même repas dans les 30 minutes.</p>
<p><b>GCC[62]</b></p>	<p>au moins 150 ml d'eau le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament.</p>	<p>Au moins 8 heures de jeune sauf pour raisons justifiées</p>	<p>aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures</p>	<p>selon les recommandations du RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP d'origine, il est recommandé aux sujets de commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et de manger ce repas dans les 30 minutes.</p>
<p><b>LEAGUE OF ARAB STATES [63]</b></p>	<p>au moins 150 ml d'eau le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament.</p>	<p>Au moins 8 heures de jeune</p>	<p>aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures</p>	<p>selon les recommandations du RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP d'origine, il est recommandé aux sujets de commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et de manger ce repas dans les 30 minutes.</p>

<p><b>JAPON</b> [61]</p>	<p>Normalement 150ml (100 -200 ml)</p>	<p>état de jeune d'au moins 10 heures</p>	<p>aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures</p>	<p>Pour une dose postprandiale, le repas doit être consommé en l'espace de 20 minutes et le médicament administré selon le schéma posologique ou 30 minutes après le repas.</p>
<p><b>JFDA</b> [62]</p>	<p>Volume de fluide suffisant</p>	<p>Au moins 8 heures de jeune</p>	<p>aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures</p>	<p>selon les recommandations figurant dans le RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.</p>
<p><b>MAROC</b> [66]</p>	<p>Les médicaments (référence et générique) doivent être administrés avec un volume normalisé d'eau (150 ml à 250 ml)</p>	<p>au moins 8 heures de jeune</p>	<p>aucune nourriture n'est permise dans un délai minimal calculé en fonction des paramètres pharmacocin-étiques du médicament</p>	<p>selon les recommandations figurant dans le RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.</p>
	<p>Au moins 150 ml d'eau. Le sujet peut</p>	<p>au moins 8 heures</p>	<p>aucune nourriture pendant au</p>	<p>Selon le RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation</p>

<b>TUNISIE</b> [67]	boire de l'eau a volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	de jeune	moins 4 heures.	spécifique n'est donnée dans le RCP-de l'auteur, il est recommandé que les sujets commencent le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et mangent ce même repas dans les 30 minutes.
<b>ALGERIE</b> [69]	Non appliqué	Etat de jeune au moins une nuit ou prise de repas type à un moment précis avant administration du produit		

#### 4- Programme d'échantillonnage :

En général, la surface sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps t [SSC (0-t)] devrait couvrir au moins 80% de la surface sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [SSC (0-∞)].

L'ASC obtenue à 72h, peut être utilisée comme alternative à l'ASC (0-t) pour l'OMS, ICH, EMA, GCC. Il est à noter qu'une période d'échantillonnage plus longue que 72 heures n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, quelque soit la demi-vie du médicament.

La durée d'épuration ou de sevrage entre les deux périodes doit être suffisante pour s'assurer que les concentrations du médicament sont inférieures à la limite inférieure de la quantification bioanalytique ou 5% de la C<sub>max</sub> chez tous les sujets au début de la deuxième période. Ceci pour permettre à l'organisme d'éliminer pratiquement toute la dose administrée antérieurement et d'éviter d'avoir un chevauchement des concentrations plasmatiques du principe actif dans les deux périodes.

Le choix du temps et du nombre d'échantillons devrait tenir compte de la variabilité inter-individuelle ( **FDA** , **JFDA** et le **Maroc** exigent une collecte de plus de 12 échantillons) . Le tableau qui suit définit différents programmes d'échantillonnage ainsi que la période d'épuration selon différentes organisations :

**Tableau 10 : Programme d'échantillonnage selon les différentes organisations**

Pays/ Organisations	programme d'échantillonnage		Période d'épuration
	Estimation	Nombre d'échantillons par sujet	
<b>OMS</b> [40]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	≥ 3 à 4 pendant la phase log-linéaire terminale	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>ICH</b> [62]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	≥ 4 pendant la phase log-linéaire terminale	période adéquate
<b>FDA</b> [61]	au moins trois demi-vies terminales ou plus du médicament	12 à 18	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>EMA</b> [27]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	≥ 4 pendant la phase log-linéaire terminale	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>GCC</b> [62]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	≥ 3 à 4 pendant la phase log-linéaire terminale	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	Au moins 3 à 4 Pendant la phase log-linéaire terminale	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>JAPON</b> [61]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)]	≥ 7	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>

<b>JFDA</b> [65]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)]	12 et plus	≥ 5 x T <sub>1/2</sub>
<b>MAROC</b> [66]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)]	12 à 18	≥ 3 x T <sub>1/2</sub>
<b>TUNISIE</b> [67]	[AUC (0-t)] ≥ 80% [AUC (0-∞)] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	≥ 4 pendant la phase log-linéaire terminale	De 7 à 28 jours
<b>ALGERIE</b>	Non appliqué		

## 5- Paramètres d'évaluation :

Les points de prélèvement doivent être choisis de telle sorte que la concentration plasmatique en fonction des profils de temps puisse être définie de façon adéquate, permettant de ce fait une estimation précise des paramètres concernés. Les paramètres de biodisponibilité suivants doivent être évalués :

**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques à évaluer selon les organisations**

Paramètres pharmacocinétiques			
Pays/ Organisations	Données de prélèvement sanguin		Données urinaires
	Dose unique	Doses multiples	
<b>OMS</b> [40]	AUC (0-t), AUC <sub>0-∞</sub> (AUC <sub>0-t</sub> + C <sub>last</sub> / K <sub>e</sub> ) C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> et t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>τ</sub> C <sub>max</sub> ; C <sub>min</sub> (C <sub>tau</sub> ) Degré de fluctuation	A <sub>e</sub> ou R <sub>max</sub>
<b>ICH</b> [62]	AUC <sub>t</sub> , AUC <sub>∞</sub> , C <sub>max</sub> et T <sub>max</sub>	AUC <sub>τ</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , la fluctuation et la variation	A <sub>et</sub> , A <sub>e∞</sub> ,

<b>FDA</b> [34]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Cmax, Tmax, λz et t1/2	Cmin, Cav, AUCtau, degré de fluctuation [(Cmax-Cmin)/Cav], variation [(Cmax- Cmin)/Cmin]	Ae ou Rmax
<b>EMA</b> [27]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Aire résiduelle, Cmax, Tmax, λ z et t 1/2	AUC (0-τ), Cmax, ss et Tmax, ss	Ae ou Rmax
<b>GCC</b> [62]	AUC (0-t) et Cmax AUC0→∞, Tmax λz. T1/2	AUC (0-τ) et Cmax, ss Cminss , Cavss Tmaxss % Fluctuation	Aet, Rmax
<b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Cmax et tmax AUC(0-72h) : pour les périodes d'échantillonnage de 72 h λz, ET t1/2	AUC (0-τ) Cmax,ss Tmax,ss	Ae(0-t) Rmax
<b>JAPON</b> [64]	AUCt, Cmax,. AUC∞, tmax, MRT, Kel Ou autres paramètres appropriés	AUCτ , Cmax  AUC∞, tmax, MRT, Kel  Cτ	Aet, Aeτ, Ae∞, Umax et Uτ  Non utilisées : Si différences dans le temps requises pour la manifestation de l'effet du médicament qui peuvent affecter son utilité clinique (utilisation du tmax)
<b>JFDA</b> [65]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Cmax,Tmax		Non spécifié
<b>MAROC</b> [66]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Aire résiduelle, Cmax, Tmax et t1/2	AUC (0-t), Cmax, ss, Tmax, ss	Ae ou Rmax
<b>TUNISIE</b> [67]	AUC (0-t), AUC (0-∞), Cmax,Tmax		Non spécifié
<b>ALGERIE</b> [69]	AUC (0-t) Cmax, Tmax , t1/2 et MRT		Ae, dAe/dt

## **6- Critères d'acceptation :**

La limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales. Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas particuliers suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré : 90,00 % à 111,11%. Si la Cmax est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90 à 111,11%.
- Médicaments très variables : la variabilité biologique intra-sujet complique l'évaluation de la bioéquivalence et peut conduire à une hypothèse erronée de bio-inéquivalence .

L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée.

La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00% indépendamment de la variabilité

Le tableau ci-dessous, précise les critères d'acceptation de l'étude de bioéquivalence pour des médicaments très variables et ceux à marge thérapeutique étroite :

**Tableau 12 : Intervalle d'acceptation selon les différentes organisations**

PAYS/ ORGANISATION	Médicaments à marge thérapeutique étroite		Médicaments très variables	
	Cmax %	AUC (0-t) %	Cmax %	AUC (0-t) %
<b>OMS[59]</b>	90.00–111.11	90.00–111.11	80.00–125.00	80.00–125.00
<b>ICH[62]</b>	80.00-125.00	80.00-125.00	80.00 -125.00	80.00 -125.00
			Méthode alternative acceptable si justifiée (ex : RSABE (Reference-scaled average bioéquivalence))	
<b>FDA[34]</b>	80.00-125.00	90.00-111.11	80.00-125.00	80.00-125.00
			Utilisation de l'approche RSABE (Reference-scaled average bioéquivalence)	
<b>EMA[33]</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	GMR : 80.00-125.00 avec possibilité d'élargir cet intervalle à 69,84 - 143,19% pour la conception répliquée et une variabilité intra-sujet > 30% prouvée	GMR : 80.00-125.00
<b>GCC[62]</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00- 125.00 avec possibilité d'élargir cet intervalle à 75.00- 133.00 pour la conception	Non spécifié

			répliquée et une variabilité intra-sujet > 30% prouvée	
<b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>JAPON</b> [61]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>JFDA</b> [65]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>MAROC</b> [63]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00-125.00 avec possibilité d'élargir cet intervalle à 69,84 - 143,19%	80.00-125.00
<b>TUNISIE</b> [67]	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>ALGERIE</b>	Non appliqué			

## 7- Critères de dispense :

Les réglementations internationales sont unanimes en ce qui concerne la dispensation des études de bioéquivalence aux solutions destinées à une utilisation parentérale, ou locale et sur la composition identique de ces médicaments en matière de principes actifs et une similarité ou non des excipients en concentrations, exception pour les excipients qui influencent la biodisponibilité l'efficacité et /ou la sécurité du médicament .

Le tableau ci-dessous donne une vue générale des critères de dispense :

**Tableau 13 : Critères de dispense d'une étude de bioéquivalence selon les organisations**

Pays/ Organisations	Critères de dispense
<b>OMS</b> [59]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solutions aqueuses destinées à l'administration orale ou parentérale (IV, IM, SC, etc.) (1)</li> <li>- Médicaments destinés à être administrés par voie parentérale en solution huileuse avec le même véhicule huileux et micellaire. (2)</li> <li>- Autres formulations solubles (ex. sirops, teintures, poudres à reconstituer), à l'exception des suspensions. (3)</li> <li>- les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique à visée non systématique (4)</li> <li>- Les produits pour inhalation et pulvérisation nasale, avec dispositifs essentiellement similaires et préparés comme solutions aqueuses (5)</li> </ul>
<b>ICH</b> [62]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1). (2). (3). (4)</li> <li>- Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les même(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</li> </ul>
<b>FDA</b> [61]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les solutions parentérales pour administration IV, uniquement dans le cas où elles contiennent les mêmes substances actives ou inactives, à la même concentration,</li> <li>- les préparations à usage topique sans effet systémique,</li> <li>- les préparations pour administration orale non absorbées,</li> <li>- les produits pour inhalation,</li> <li>- les produits sous forme de solution au moment de l'administration orale</li> </ul>
<b>EMA</b> [33]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les produits destinés à être administrés par la voie parentérale et contenant le même principe actif et les mêmes excipients ;</li> <li>- les solutions orales contenant le même principe actif et les mêmes excipients, sans risque de modification du passage gastrique ou de l'absorption ;</li> <li>- les solutions simples à usage IV et les produits à action locale sans action systémique.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1). (2). (3). (4)</li> </ul>

<p><b>GCC</b>[62]</p>	<p>- Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les même(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</p>
<p><b>LEAGUE OF ARAB STATES</b> [63]</p>	<p>- (1). (2). (3). (4) - Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les même(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</p>
<p><b>JAPON</b> [61]</p>	<p>- Injections intraveineuses administrés comme solutions aqueuses</p>
<p><b>MAROC</b> [63]</p>	<p>- Les solutions aqueuses ou poudre et comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse, destinées à l'administration par voie parentérale, orale, auriculaire, rectale, vaginale . - Les solutions aqueuses et les formes semi-solides destinées à l'administration par la voie topique sans action systémique. - Les solutions aqueuses sous formes de nébulisât ou spray nasal - Les gaz médicaux - Les formes pharmaceutiques à usage local</p>
<p><b>TUNISIE</b> [67]</p>	<p>Non spécifié</p>
<p><b>ALGERIE</b> [69]</p>	<p>- Solution simple destinée uniquement à être administrée par IV ou gaz à inhaler - Produit à usage local et sans absorption systémique (ceci n'exclut pas la nécessité de procéder à des études de sécurité pour couvrir les cas d'absorption partielle non souhaitée)</p>



## **Chapitre IV : « Etat des lieux sur les études de bioéquivalence en Algérie »**

## 1- Module 5 du format CTD :

Le module 5 est le module d'études cliniques. Il traite de l'utilisation du médicament chez l'Homme. Le but des études insérées dans ce module est de prouver l'efficacité du médicament, qui le compare soit à un placebo soit à un traitement de référence. Si son Efficacité est avérée et qu'il répond également aux critères de Qualité et de Sécurité, il obtiendra l'AMM.

Le module 5 était au départ décrit par la guideline ICH M4E(R1)[60] relative à l'Efficacité du médicament qui a été depuis mise à jour et remplacée le 5 Août 2015 par la guideline ICH M4E(R2).

Le module 5 est constitué d'une table des matières, d'un tableau récapitulatif de toutes les études cliniques, des rapports d'études cliniques et des références littéraires citées dans ce module.

Les rapports d'études cliniques comportent [70]:

- Etudes biopharmaceutiques
  - Biodisponibilité comparative;
  - Bioéquivalence;
  - Corrélation in vivo/in vitro
  
- Etudes pharmacocinétiques
  - Tolérance initiale chez les sujets sains;
  - Tolérance initiale chez des patients;
  - Études pharmacocinétiques de facteurs intrinsèques et extrinsèques ;
  - Études pharmacocinétiques de population.

- Etudes pharmacodynamiques :
  - Chez des sujets sains et des patients.
  
- Etudes d'efficacité et de sécurité :
  - Etudes comparatives cliniques pertinentes pour l'indication invoquée,
  - Études cliniques non comparatives...

Il est important de noter que certaines sections peuvent ne pas avoir à être complétée en fonction du type de médicament, pour les laboratoires détenteurs d'une molécule innovante, le module 5 est exigé.

Les essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques (modules 4 et 5) sont exonérés pour les génériques par l'**Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992** excepté pour les DCI dont la bioéquivalence est obligatoire dont le module 5 est remplacé par des études appropriées de bioéquivalence.

L'objectif du laboratoire à travers ce module 5 est de prouver l'Efficacité du médicament grâce à des études cliniques qui comparent le médicament soit à un placebo soit à un traitement de référence. Si son Efficacité est avérée et qu'il répond également aux critères de Qualité et Sécurité, il obtiendra l'AMM.

## **2- Textes législatifs et réglementaires algériens en vigueur sur les essais cliniques dont les études de bioéquivalence**

En Algérie les procédures de réalisation d'un essai clinique sont fixées par l'**arrêté n° 388 du 31 juillet 2006**. La demande de réalisation d'un essai clinique peut émaner:

- ✓ Des laboratoires pharmaceutiques
  
- ✓ Des praticiens médicaux dans le cadre de la recherche des autorités administratives dans le cadre d'enregistrement d'un produit pharmaceutique,

- ✓ Des institutions de recherche dans le cadre de projet de recherche
- ✓ Ou des sociétés de prestation de service dans le domaine des essais clinique.

Le demandeur d'essai clinique dépose un dossier au niveau de la direction chargée de la pharmacie du MSPRH

La réglementation sur la bioéquivalence devra encore évoluer afin d'assurer au mieux le bon déroulement de l'étude, les insuffisances dans les rapports des essais de bioéquivalence et des études d'efficacité pourraient générer des perceptions et attitudes à l'encontre des médicaments génériques.

Des textes réglementaires ont été mis à jour et d'autres ont vu le jour dévoilant un suivi rigoureux des études et mettant la lumière sur les progrès dans le domaine de la bioéquivalence, il en ressort que des précisions importantes ont été rapportées telles que :

le choix des sujet (sexe), l'analyse statistique, les critères d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques, choix du produit de référence et d'investigation et cas d'exemption, au niveau de la **circulaire n°004 du 11 octobre 1999** ; tandis que les informations sur les lieux de réalisation de l'étude, le personnel intervenant ainsi que la liste des équipements nécessaires sont rédigés dans la **circulaire n°1429 du 25 septembre 1999**

Les articles (377 jusqu'à 399) de la nouvelle loi de santé 18-11 décrivent les dispositions relatives à la recherche biomédicale (essais cliniques et études de bioéquivalence).

➤ **Comparaison entre un essai clinique et une étude de bioéquivalence :**

L'article 13 de l'arrêté 388 du 31 juillet 2006, précise qu'une étude de bioéquivalence ou de biodisponibilité est soumise à la même procédure que l'essai clinique. Cependant, certaines différences entre ces deux derniers sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 14: Comparaison entre les essais cliniques et la bioéquivalence**

	<b>Essai clinique</b>	<b>Bioéquivalence</b>
<b>Méthodologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai contrôlé non-randomisé</li> <li>- Essai contrôlé randomisé                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En groupe parallèle</li> <li>▪ De type cross-over</li> </ul> </li> <li>- En simple ou en double insu</li> <li>- Essai de supériorité ou de non-infériorité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai contrôlé randomisé                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En groupe parallèle</li> <li>▪ De type cross-over</li> </ul> </li> <li>- En simple insu</li> </ul>
<b>Types de comparaison dans une méthodologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Les essais comparatifs de supériorité</b> démontrent que le médicament expérimental est meilleur que le contrôle.</li> <li>➤ <b>Les essais comparatifs d'équivalence</b> démontrent que la mesure du critère d'évaluation est similaire (ni pire, ni meilleure) que le contrôle.</li> <li>➤ <b>Les essais comparatifs de non-infériorité</b> démontrent que le médicament expérimental n'est pas pire que le contrôle.</li> <li>➤ <b>Les essais sur la relation dose-réponse</b> définissent les divers paramètres posologiques, dont la dose de départ et la dose maximale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Les essais comparatifs d'équivalence</b> démontrent que la mesure du critère d'évaluation est similaire (ni pire, ni meilleure) que le contrôle.</li> </ul>
<b>Utilisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développement de nouvelles substances médicamenteuses</li> <li>- Modification en dosage et indication thérapeutique de médicaments déjà commercialisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permettre des substitutions entre deux formulations exp : substitution d'un médicament princeps par son générique</li> </ul>
<b>Produit à comparer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produit test vs placebo (référence)</li> <li>- Produit référence vs un ou plusieurs produits tests</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Référence vs Générique</li> </ul>

<b>Volontaires</b>	- Patients ou volontaires sains	- Sains (sauf exception)
<b>Age des volontaires</b>	- Non limité	- 18 - 55 ans
<b>Bénéfice apporté</b>	- Avec ou sans bénéfice thérapeutique	- Sans bénéfice thérapeutique

➤ **Les textes relatifs à la protection et sécurité des volontaires**

Les droits, la sécurité et le bien-être des volontaires se prêtant aux essais cliniques dans le cadre de la réalisation des études de bioéquivalence comparatives entre les génériques et leurs références ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science, **la circulaire n° 003 du 11 octobre 1999** résume les principes tenus en compte. Ces principes découlent des exigences de la déclaration d'Helsinki (**Voir Annexe IV**).

- ✚ Le tableau n°14 qui suit permet d'énumérer les modifications majeures apportées aux textes réglementaires et recommandations nationales à l'égard de la réalisation des études de bioéquivalence et des essais cliniques :

**Tableau 15: Les textes réglementaires sur les essais cliniques et la bioéquivalence en Algérie**

NATURE / REF. DU TEXTE	INTITULE ET MODIFICATIONS APORTEES
<b>Loi n°85-05 du 01 Février 1985</b>	Relative à la protection et la promotion de la santé, fixant les dispositions fondamentales en matière de santé et de concrétiser les droits et devoirs relatifs à la protection et à la promotion de la santé de la population.
<b>Loi n° 90-17 du 31 Juillet 1990</b>	Modifiant et complétant la loi n°85-05 du 1er février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, création du conseil national de l'éthique des sciences de la santé
<b>Circulaire n° 1429 du 25 Septembre 1999</b>	Relative aux lieux de réalisation de recherches biomédicales avec ou sans bénéfices individuels direct concernant les médicaments
<b>Circulaire n°003 du 11 Octobre 1999</b>	Directives sur la réalisation de recherche biomédicale sur l'être humain, précisant que l'intérêt et le bien-être de la personne qui se prête à la recherche doivent toujours prévaloir sur l'intérêt de la recherche.
<b>circulaire n004 du 11 octobre 1999</b>	Portant sur les règles de réalisation d'étude de biodisponibilité et de bioéquivalence
<b>Arrêté n°387 du 31 Juillet 2006</b>	Relatif aux essais cliniques : définit les conditions dans lesquelles s'effectuent les essais cliniques sur l'être humain.
<b>Arrêté n°388 du 31 Juillet 2006</b>	Les procédures de réalisation d'un essai clinique
<b>Arrêté n°00200 du 25 Juillet 2009</b>	Modifiant l'arrêté n°12 du 22 Octobre 1995 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques
<b>loi n°46 du 29 Juillet 2018 modifiant la loi n°85-05 du 01 Février 1985</b>	Relative à la protection et à la promotion de la santé, notamment les dispositions relatives aux études cliniques.

### **3- Expérience et expertise du LNCPP dans les études de bioéquivalence :**

#### **A- Présentation du laboratoire :**

Le LNCPP est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques [71]

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments en 2003. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 puis en 2012.

C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de Contrôle des Produits Pharmaceutiques de référence, il est tenu dans le cadre de ses missions d'évaluer principalement la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques (médicaments, les réactifs biologiques, les produits galéniques, et tout autre produits nécessaires à la médecine humaine)[72].

#### **❖ Les missions du LCPP sont : [73]**

- ✓ le contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés,
- ✓ la validation des laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour pouvoir ensuite libérer chaque lot produit,
- ✓ l'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits soumis à l'enregistrement
- ✓ l'élaboration des méthodes et des techniques de référence à l'échelle nationale.

#### **B- Expériences du LNCPP dans les études de bioéquivalence :**

Le LNCPP a soutenu que le contrôle du générique obéit à des études de bioéquivalence qui sont exigées par les instances internationales.

Il a été le premier laboratoire à effectuer une étude de bioéquivalence sur un médicament générique au niveau du Maghreb [74]et ce sur l'AMOXICILLINE (antibiotique) en 2008,

en outre, d'autres études ont été réalisées en 2011 puis en 2013 sur la METFORMINE (antidiabétique) et le FUROSEMIDE (diurétique) respectivement[75] . Plusieurs d'autres études ont été réalisées.

Ces études ont été réalisées dans le but de vérifier leur équivalence thérapeutique avec leurs molécules de référence, tout en respectant les normes internationales et la réglementation algérienne en vigueur régissant les essais cliniques après obtention de l'autorisation du MSPRH et l'établissement d'un contrat d'assurance. Le protocole clinique a été approuvé par les investigateurs cliniciens dont des professeurs en médecine des différents centres hospitaliers dans plusieurs spécialités et le comité d'éthique, un consentement éclairé a également été signé par les volontaires sains.

#### **4- Le premier centre de bioéquivalence en Algérie « SAIDAL » :**

##### **A- Présentation du centre :**

Le centre de bioéquivalence relevant du groupe « SAIDAL » est le premier de son genre à l'échelle nationale. La mission du centre consiste à réaliser des études sur la bioéquivalence et l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux références.

Les études à réaliser concernent les produits pharmaceutiques fabriqués aussi bien par le groupe pharmaceutique public SAIDAL que par les autres laboratoires privés nationaux[1],

Ce centre de bioéquivalence a été inauguré en Janvier 2016 à l'Hussein Dey (Alger), mais n'a pas été opérationnel jusqu'au 24 Juin 2019 où une autorisation d'exploitation du centre lui a été attribuée par le MSPRH

Ce centre contribuera à promouvoir le produit national et à encourager la production de médicaments génériques en Algérie, sa stratégie consiste à s'étendre sur les marchés africains et ceux des pays arabes dans un premier lieu, et d'élargir son champ d'exportation vers d'autres pays à l'avenir.

## **B- Description du centre :**

Le centre de bioéquivalence de SAIDAL est une structure dédiée à la réalisation des études de bioéquivalence, conçue sur deux niveaux.

Le centre est doté de:

**1. Une salle réception**

**2. Une salle de réunion**

**3. Une administration**

**4. Un « Laboratoire de bio-analyse » compartimenté en:**

- Zone d'activités spécifiques :

- **Salle de préparation d'échantillons**
- **Salle de stockage des échantillons**
- **Salle de chromatographie HPLC, LC MS/MS**
- **Salle de pesée**
- **Salle stockage des réactifs et solvants organiques**

- Zone technique et d'utilités :

- **Centre de traitement d'air**
- **Station de traitement d'eau adoucie**
- **Groupe électrogène**
- **Réseau anti-incendie**

**4. Une « Clinique » comprenant:**

- **Salle de consultation** : où une visite médicale est réalisée afin de vérifier qu'il

n'existe aucune contre-indication à la participation du volontaire à l'étude

- **Trois chambres d'une capacité de 25 lits**: permettant d'assurer un confort optimal pour les volontaires durant leur séjour dans la clinique.
- **Salle de prélèvement** : les prélèvements doivent être réalisés dans des conditions adéquates.
- **Salle des soins d'urgence** : le centre dispose d'équipements de réanimation et de soins de première intention, permettant la prise en charge de tout incident ou effet indésirable.
- **Pharmacie** : servant au stockage et à la gestion des médicaments de l'investigation.
- **Salle de détente** : où les volontaires auront droit à la détente et aux loisirs durant la période d'essais cliniques.
- **Salle de repas** : des repas standardisés ainsi que des collations sont offerts aux volontaires durant leur séjour dans le centre d'investigation
- **Vestiaires**
- **Sanitaires, douches et laverie** : en nombre suffisant.
- **Lingerie**
- **Kitchenette**
- **Bureaux** en nombre suffisant pour l'équipe médical et paramédicale.

Les différents compartiments du centre sont illustrés dans les images ci-dessous :



Figure XII: Images du centre de bioéquivalence



## **CONCLUSION GENERALE :**

Les médicaments génériques constituent une voie incontournable pour faciliter l'accès aux soins à la population algérienne, ils sont de plus en plus distribués, en raison de leurs coûts allégés par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient. Il est donc important d'adopter une démarche pragmatique concernant la notion de bioéquivalence.

Après avoir établi dans un premier temps l'état des lieux réglementaire national concernant la réalisation des études de bioéquivalence , et l'avoir comparé aux exigences internationales ( **ICH – OMS – FDA – EMA – GCC ...** ) dans un second temps , on peut conclure que l'Algérie dispose d'une infrastructure harmonisée bénéficiant d'un personnel qualifié , de locaux adaptés et de méthodes appropriées lui permettant de mener à bien le déroulement de ces études.

## **RESUME :**

Cette thèse s'est intéressée à mettre en évidence les principes essentiels à prendre en compte dans l'établissement d'une réglementation harmonisée à l'égard de la réalisation d'une étude de bioéquivalence sur les médicaments génériques qui a connu un essor considérable au fil des années.

Pour démontrer l'équivalence thérapeutique, des études comparatives de biodisponibilité (études in vivo) demeure le paramètre principal sur lequel repose le développement des génériques. Cependant, certains produits peuvent faire l'objet d'une dérogation où des tests de dissolution (études in vitro) semblent être suffisants. Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

Les éléments figurants dans la réglementation algérienne relative aux conditions de réalisation des études de bioéquivalence ont été examinés en détail puis comparés au contexte réglementaire international. Ces travaux peuvent être utiles aux fabricants de médicaments, aux organismes de réglementation, aux scientifiques spécialistes des produits pharmaceutiques et aux organismes de santé souhaitant étendre leur expertise et améliorer la qualité de leurs génériques.

**Mot clés :** Bioéquivalence, Médicaments génériques, Equivalence thérapeutique, Règlements

## **SUMMARY :**

This thesis focused on highlighting the key principles to be considered in establishing harmonized regulations for the conduct of a bioequivalence study on generic drugs that has grown considerably over the years.

To demonstrate therapeutic equivalence, comparative bioavailability studies ( in vivo studies) remain the primary endpoint for generic development.

However, some products may be subject to a derogation where dissolution tests (in vitro studies) seem to be sufficient. The choice of method used depends on the objective of the study, the analytical methods available and the nature of the product being studied.

The elements included in the Algerian regulations on the conditions for carrying out bioequivalence studies were examined in detail and compared with the international regulatory context. This work can be useful to drug manufacturers, regulators, pharmaceutical scientists and health organizations interested in expanding their expertise and improving the quality of their generics.

**Keywords:** bioequivalence, generic drugs, , bioequivalence, therapeutic equivalence, regulations

## ملخص :

هذه الأطروحة التي تركز على تسليط الضوء على المبادئ الأساسية تأخذ في الاعتبار عند وضع النظام الموحد فيما يتعلق بدراسة التكافؤ على الأدوية التي نمت على مرور السنين. إظهار المعادلة العلاجية من الدراسات المقارنة للتوافر البيولوجي (الدراسات في الوسط الحيوي) من المعايير الرئيسية القائمة على تطوير الأدوية الجنيسة. ومع ذلك، قد تكون بعض المنتجات موضوع استثناء حيث الاختبارات التحليلية (دراسات في المختبر) تبدو كافية. يتوقف اختيار الطريقة المستخدمة على حسب الغرض من الدراسة والأساليب التحليلية المتاحة وطبيعة المنتج المدروس.

استعرضت عناصر النظام الجزائري لشروط إنجاز دراسات التكافؤ بالتفصيل وقرنت مع البيئة التنظيمية الدولية. هذه الأعمال يمكن أن تكون مفيدة للشركات المصنعة للأدوية، والمنظمين، والعلماء من المستحضرات الصيدلانية ومنظمات الرعاية الصحية الراغبون في توسيع خبراتهم وتحسين النوعية تلك الأدوية الجنيسة.

**الكلمات الأساسية؛** التكافؤ الحيوي، الأدوية الجنيسة، التكافؤ العلاجي، التنظيم

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] "www.djazairess.com/fr/latribune/124016." .
- [2] "< Art 170> de la Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé."
- [3] "< Art 171> de la Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé."
- [4] "- www.medicament.ooreka.fr/comprendre/definition-medicament." .
- [5] "www.sparadrap.org/enfants/medicaments/quest-ce-quun-medicament." .
- [6] "- www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-excipient." .
- [7] "www.vidal.fr." .
- [8] "www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie." .
- [9] "- www.eglabo.fr/wp/les-generiques/." .
- [10] "www.aquaportail.com/definition-2891-principe-actif." .
- [11] univ. ency-educatio. /voies\_administration\_mdcts 2017, "No Title." .
- [12] J.M. Aiache et al, "Initiation à la connaissance du médicament," 2008.
- [13] "- www.docplayer.fr/32801255-Phase-biopharmaceutique.html." .
- [14] "www.lyc-monnet-franconville.ac-versailles.fr/IMG/pdf/8\_pharmacocinetique." .
- [15] "pharma2.0.over-blog.com/article-cycle-de-vie-du-medicament." .
- [16] "http://www.cheneliere.info/cfiles/complementaire/Math\_et\_med\_9782765027485/Pharmacocinetique.pdf." .
- [17] J.M. Aiache et al, *Initiation à la connaissance du médicament.* .
- [18] Http://www.alternativeformation.fr/pluginfile.php/373/mod\_resource/content/1/co/1\_3\_\_Naissance\_et\_vie\_d3un\_medicament.html, "No Title." .
- [19] "www.france-acouphenes.org/index.php/pathologies/dossiers/77-les-diverses-etapes-du-developpement-d-un-nouveau-medicament-et-de-son-acces-au-marche." .
- [20] "<art 174> chapitre II , titre V de la Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé."
- [21] "GRECH, p. (1980). Travaux de la société de pharmacie de montpellier. Autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques."
- [22] M. Faïza, "ASPECTS TECHNIQUE-RÉGLEMENTAIRES In memoriam Mokhtar MENOUEUR ( 1945-2014 )," 2014.
- [23] H. Julien, "La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe."
- [24] "www.cairn.info/le-medicament-generique--9782130580522-page-73.htm." .
- [25] J. et Al, *No Title.* 1994.
- [26] M. GJ1, "Overview of the Hatch-Waxman Act and its impact on the drug development process.," *Food Drug Law J.*, p. 54(2):187-94., 1999.
- [27] E. M. Agency, "European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Investigation of Bioequivalence," vol. 1, no. January, pp. 1–27, 1997.
- [28] J. Leclerc, C. Blais, and L. Guenette, "Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence," no. March 2017, 2016.
- [29] U. E. Indus, "Les Médicaments génériques," pp. 1–13.

- [30] Dr. REGGABI, « *le droit de substitution* » .
- [31] “MSPRH , Arrêté relatif à L’interdiction d’importation des produits pharmaceutiques et dispositifs Médicaux destinés à la médecine humaine fabriqués en Algérie. Journal Officiel De la République Algérienne,” 2008.
- [32] F. Abed, “La composition du générique reste méconnue des citoyens.,” *Algérie News*, 2013.
- [33] L. M. R. Morais JA, *The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010.
- [34] “CRF- Code of Federal Regulations. Title 21, volume 5, FOOD and Drugs Chapter I- Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter D- Drugs for Human Use - Part 320 Bioavailability and Bioequivalence requirements.”
- [35] P. Toutain, “A. BOUSQUET-MELOU Définition,” pp. 1–38, 2001.
- [36] C. J. Amidon GL, Lennemas H, Shah VP, “A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the,” in *correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutics Research*, 1995, p. 12:413–420.
- [37] OMS, “Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No. 937, Annex 8; 2006.”
- [38] B. M. Davit, I. Kanfer, Y. C. Tsang, and J.-M. Cardot, “BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements,” *AAPS J.*, vol. 18, no. 3, pp. 612–618, 2016.
- [39] SHAH VP, “The Role of Dissolution Testing in the Regulation of Pharmaceuticals: The FDA Perspective. In: Dressman J, Krämer J, éd. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Taylor & Francis Group;,” pp. 80–96, 2005.
- [40] World Health Organization, “WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability,” *WHO Tech. Rep. Ser. 937, Inf. 40*, vol. 7, no. 937, p. 461, 2006.
- [41] G. Premi, E. Mat, P. Locaux, C. Produits, and A. Mat, “Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique,” pp. 1–38, 2010.
- [42] Q. P. Des and D. Essentiels, “Quivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques c. a,” vol. 11, no. 2, pp. 89–101, 2001.
- [43] “<https://www.aquaportail.com/definition-4174-biodisponibilite.html>.” [Online]. Available: <https://www.aquaportail.com/definition-4174-biodisponibilite.html>.
- [44] D. F. O. R. Comment, “Guidance for Organizations Performing in Vivo Bioequivalence Studies .,” no. May, pp. 1–30, 2015.
- [45] “Rôle et mission de la CRO dans la conduite des études de Bioéquivalences,” 2012.
- [46] “Comités d ’ éthique de recherche ( comités de protection de la personne ) Composition et fonctionnement opérationnelles standard ( POS ) Délibérations éthiques et prise de décision Délibérations éthiques,” pp. 1–7, 2015.
- [47] M. A. Idder, A. Aboubeker, M. Yousfi, and T. Sahraoui, “Mémoire Ethique de la recherche et des essais cliniques Cas de la Procréation médicalement assistée . « PMA »,” 2014.
- [48] “Article 5 de l’arrêté n°387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques.”
- [49] “25- [https://www.ligue-cancer.net/article/37884\\_qui-decide-organise-et-controle-les-essais-cliniques](https://www.ligue-cancer.net/article/37884_qui-decide-organise-et-controle-les-essais-cliniques).” .
- [50] “[98](https://fad.univ-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

- lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod\_resource/content/2/co/Definition\_1.html.” [Online]. Available: [https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod\\_resource/content/2/co/Definition\\_1.html](https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Definition_1.html).
- [51] <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>, “No Title.” .
- [52] “sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence.”
- [53] “Protection des droits des volontaires participants aux études de bioéquivalence Intérêt d’ une étude de bioéquivalence,” 2019.
- [54] Santé canada, “Bioéquivalence et biodisponibilité.”
- [55] R. Democratique, D. U. Congo, D. D. E. La, P. Et, and D. U. Medicament, “Lignes directrices sur la stabilite,” 2015.
- [56] C. Guideline, “ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports NOTE FOR GUIDANCE ON STRUCTURE AND CONTENT,” *Structure*, no. April 1994, 1996.
- [57] A.- Juin, “ANSM- Juin 2016 [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) 1,” pp. 1–4, 2016.
- [58] H. Gozzi *et al.*, “L E S E S S A I S D E B I O E Q U I V A L E N C E : C O N C E P T S E T P A R A M E T R E S D ’ E V A L U A T I O N ل ت م ي ر ي ر س د ت م ي ر ج ت ء ا ر ج ا د ا م ت ع ا ا ن ي ل ع ب ج و ت ي ء ، ل ا ع ف ل ا ر ص ن ع ل ا س ف ذ ي ل ع P A R A M E T R E S D ’ E V A L U A T I O N ” pp. 8–19.
- [59] H. S. Data *et al.*, “Annex 9 Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies,” *World Health*, no. 937, pp. 439–461, 2006.
- [60] “Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use’ (M4E).”
- [61] CDER/FDA, “U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Evaluation and Research (CDER).,” *Guid. Ind. Vit. Metab. Mediat. Drug-Drug Transp. Interact. Stud. Draft Guid.*, no. October, 2017.
- [62] E.-M. Analysis and V. Area, “GUIDE LINES ON DRUG BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS IN THE GCC COUNTRIES.”
- [63] “Harmonised Arab Guideline on Bioequivalence of Generic Pharmaceutical Products.”
- [64] S.-O. Choi, S.-H. Jung, S.-Y. Um, S.-J. Jung, J.-I. Kim, and S.-Y. Chung, “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use,” *J. Korean Pharm. Sci.*, vol. 34, no. 4, pp. 333–340, 2010.
- [65] “JFDA Bioequivalence Regulations,” 2012.
- [66] “Décret n° 2-12-198 du 21 reheb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques,” *ЭКОНОМИКА РЕГИОНА*, vol. 1433, p. 32, 2012.
- [67] T. Minist, “Ministère de la Santé GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A,” 2018.
- [68] J. Gordon, H. Potthast, M. Stahl, and L. Rago, *Bioequivalence Requirements in Various Global Jurisdictions*. 2017.
- [69] “Circulaire N° 004 du 11 OCT 1999 portant sur les regles de realisation d’etude de biodisponibilité et de bioequivalence,” 1999.
- [70] R. Democratique, D. U. Congo, D. D. E. La, P. Et, and D. U. Medicament, “Lignes directrices relatives au dépôt des demandes d’enregistrement au format ctd (common technical document) : qualité,” 2015.
- [71] “[www.sante.dz/Incpp/presentation.htm](http://www.sante.dz/Incpp/presentation.htm).” [Online]. Available: 36 - [www.sante.dz/Incpp/presentation.htm](http://www.sante.dz/Incpp/presentation.htm).
- [72] “article 169 de la loi N° 85°-05 du 16/02/1985.”
- [73] S. B. Option, “Etude comparative de profil de dissolution du Métronidazole générique

- / princeps,” 2016.
- [74] “[www.djazairess.com/fr/elwatan/106298](http://www.djazairess.com/fr/elwatan/106298).” [Online]. Available: [www.djazairess.com/fr/elwatan/106298](http://www.djazairess.com/fr/elwatan/106298).
- [75] “[www.djazairess.com/fr/lefinancier/36202](http://www.djazairess.com/fr/lefinancier/36202).” [Online]. Available: [www.djazairess.com/fr/lefinancier/36202](http://www.djazairess.com/fr/lefinancier/36202).
- [76] C. Abelli ; O. Andriollo ; L. Machuron ; J.Y Videau ; B. Vennat ; M.P Pouget., “Équivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques .,” *Revue de sciences et de techniques pharmaceutiques.*, p. 89–101., 2001.

# **ANNEXES**

## **Annexe I : Liste des médicaments interdits à l'importation en Algérie**

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 62 Du Mercredi 13 Safar  
1437 Correspondant au 25 novembre 2015

Site : [www.joradp.dz/FTP/JO-FRANCAIS/2015/F2015062.pdf](http://www.joradp.dz/FTP/JO-FRANCAIS/2015/F2015062.pdf)

## Annexe II : Comparaison des directives internationales sur le SCB

[38]

Attribut / Critère	Paramètre	Type de SCB Bioexemption considéré par agence		
		US-FDA I et III	EMA I et III	OMS I et III
Comparaison de formulation à  la référence ou au risque	<b>Type</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formes posologiques orales solides Libération immédiate ;</li> <li>- Applicable aux équivalents pharmaceutiques;</li> <li>- Peut être applicable aux alternatives pharmaceutiques avec justification</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formes posologiques orales solides LI;</li> <li>- Applicable aux équivalents pharmaceutiques ou aux alternatives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formes posologiques orales solides LI;</li> <li>- Applicable aux équivalents pharmaceutiques ou aux alternatives</li> </ul>
	<b>Exclu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout produit conçu pour être absorbé dans la cavité buccale (comprimés buccaux ou sublinguaux);</li> <li>- Médicaments à index thérapeutique étroit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- formulations buccales, sublinguales et orodispersables avec absorption dans la cavité buccale ;</li> <li>- Médicaments à index thérapeutique étroit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les comprimés orodispersibles sont éligibles s'il n'y a pas d'absorption sublinguale ou buccale ;</li> <li>- Médicaments à index thérapeutique étroit</li> </ul>

	<b>Excipients acceptables</b>	<p><b>Classe I:</b> excipients habituels dont la quantité correspond à la fonction recherchée (par exemple, lubrifiant); ne contient aucun excipient (par exemple des surfactants et des sucres alcooliques comme le mannitol et le sorbitol) susceptible d'affecter le taux ou l'ampleur de l'absorption du médicament</p> <p><b>Classe III:</b> qualitativement identique et quantitativement très similaire</p>	<p><b>Classe I:</b> excipients bien établis en quantité habituelle; qualitativement et quantitativement les mêmes pour les excipients critiques (par exemple, les tensioactifs, le mannitol et le sorbitol) qui affectent la biodisponibilité;</p> <p><b>Classe III:</b> qualitativement identique et quantitativement très similaire</p>	<p><b>Classe I:</b> excipients connus en quantités habituelles; les excipients critiques (par exemple, les tensioactifs, le mannitol et le sorbitol) ne doivent pas différer qualitativement ou quantitativement.</p> <p><b>Classe III:</b> qualitativement identique et quantitativement très similaire</p>
	<b>PA</b>	Pour une prodrogue : le site de conversion déterminera si sa perméabilité ou celle du médicament actif doit être déterminée	Non éligible si ester, éther, isomère, mélange d'isomère complexe ou dérivé différent,	Non discuté
<b>Conditions de solubilité / haute solubilité</b>	<b>Volume</b>	Soluble dans 250 mL ou moins	Soluble dans 250 mL	Soluble dans 250 mL ou moins
	<b>pH</b>	Entre 1 et 6,8. Nombre de base de conditions de pH sur les caractéristiques d'ionisation de la substance médicamenteuse testée pour inclure le pH = pKa; pH = pKa + 1; pH = pKa - 1 et à pH = 1 et 6,8	Entre 1 et 6,8 (de préférence à pH 1,2, 4,5 et 6,8 plus le pKa si entre 1 et 6,8)	Sur la plage de 1,2 à 6,8
	<b>Température</b>	37 ° C ± 1	37 ° C ± 1	37 ° C ± 1

	<b>unité étudiée</b>	Plus haute résistance	Plus haute dose thérapeutique unique	Plus haute dose thérapeutique unique <b>Classe III:</b> qualitativement identique et quantitativement très similaire
	<b>moment de la mesure du pH</b>	Après addition du médicament	Avant et après l'addition du médicament  Non éligible si ester, éther, isomère, mélange d'isomère, complexe ou dérivé différent	Non précisé
<b>Comment évaluer la perméabilité intestinale</b>	<b>Premier choix</b>	- Haute perméabilité si Fa humain $\geq$ 85%;	- Haute perméabilité si Fa humain $\geq$ 85%;	Fa humain $\geq$ 85%;
<b>Linéarité du profil pharmacocinétique <i>in vivo</i></b>		Linéaire	Linéaire	Linéaire
<b>Critères de dissolution rapide et complète ;</b>		Rapide  Classe I: $\geq$ 85% 30 min  Classe III: $\geq$ 85% 15 min	Rapide/ très rapide  Classe I: $\geq$ 85% 30 min  Classe III: $\geq$ 85% 15 min	Rapide/très rapide  Classe I: $\geq$ 85% 30 min Classe III: $\geq$ 85% 15 min
<b>Comparaison du profil de dissolution</b>	<b>Appareil</b>	Panier (appareil USP I) à 100 tr / min ou palettes (appareil USP II) à 50 tr / min ou à 75 tr / min lorsque cela est dûment justifié	Habituellement le panier à 100 tours ou les pagaies à 50 tours	Panier à 100 tours ou pagaies à 75 tours
	<b>Volume</b>	500 ml	900 ml	900 ml

	<b>Milieu</b>	3 pH (HCl 0,1 N ou fluide gastrique simulé sans enzyme, 4,5, 6,8) Agent de surface déconseillé Pas de solvant organique	3 pH (HCl 0,1 N ou fluide gastrique simulé sans enzyme, 4,5, 6,8) Sans surfactant Sans solvant organique	3 pH (1,2, 4,5, 6,8) Sans surfactant
	<b>Temps d'échantillonnage</b>	Recommander 5, 10, 15, 20, 30 min	Recommander 10, 15, 20, 30, 45 min	Recommander 10, 15, 20, 30, 45 min
	<b>Enzyme</b>	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine

## Annexe III : Principes actifs dont l'étude de bioéquivalence est obligatoire [76]

..

	<b>Forme</b>	USA	Allemagne	Canada
<b>Acetazolamide</b>	Comprimé	Oui	Oui	Oui
<b>Acide Nalidixique</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Allopurinol</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Amiloride</b>	Comprimé	Non	Oui	
<b>Aminophylline</b>	Comprimé	Oui		
<b>Amitriptyline</b>	Comprimé	Oui		
<b>Amoxicilline</b>	Capsule	Oui	Oui	Oui
<b>Atenolol</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Atropine</b>	Comprimé			
<b>Azathioprine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Benznidazole</b>	Comprimé			
<b>Biperidene</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Captopril</b>	Comprimé	Non	Oui	
<b>Carbamazepine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Chloramphenicol</b>	Capsule			
<b>Chloroquine</b>	Comprimé	Non	Oui	
<b>Chlorpromazine</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Ciclosporine</b>	Capsule	Oui		
<b>Ciprofloxacine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Clofazimine</b>	Capsule			
<b>Clomifene</b>	Comprimé	Oui		
<b>Cloxacilline</b>	Comprimé			
<b>Colchicine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Cotrimoxazole</b>	Comprimé			
<b>Cyclophosphamide</b>	Comprimé	Oui		
<b>Dapsone</b>	Comprimé			
<b>Dexamethazone</b>	Comprimé	Oui		
<b>Digitoxine</b>	Comprimé	Non		
<b>Digoxine</b>	Comprimé	Non		
<b>Doxycycline</b>	Capsule	Oui		
<b>Ephédrine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Ergométrine</b>	Comprimé			
<b>Erythromycine</b>	Tablette			
<b>Ethambutol</b>	Comprimé	Oui	Oui	Oui
<b>Ethinylestradiol</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Etoposide</b>	Capsule	Oui		
<b>Flucytosine</b>	Capsule	Oui		
<b>Fludocortisone</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Furosémide</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Glibencalmide</b>	Comprimé			
<b>Griséofulvine</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Hydralazine</b>	Comprimé	Non	Oui	

<b>Isoniazide</b>	Comprimé	Non	Oui	
<b>Isosorbide dinitrate</b>	Comprimé	Oui		
<b>Ivermectine</b>	Comprimé			
<b>Ketoconazole</b>	Comprimé			
<b>Levodopa+carbidopa</b>	Comprimé			
<b>Levothyroxine</b>	Comprimé	Non		
<b>Litium carbonate</b>	Comprimé	Oui	Oui	
<b>Medroxyprogesterone</b>	Comprimé			
<b>Méfloquine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Mercaptopurine</b>	Comprimé	Oui		
<b>Methotrexate</b>	Comprimé	Oui		
<b>Methyldopa</b>	Comprimé		Oui	
<b>Metronidazole</b>	Comprimé		Oui	
<b>Neostigmine</b>	Comprimé		Non	
<b>Nifédipine</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Nifurtimox</b>	Comprimé			
<b>Norethisterone Ethinylestradiol</b>	Comprimé		Oui	
<b>Norethisterone</b>	Comprimé		Oui	
<b>Nogestrel Ethinylestradiol</b>	Comprimé			
<b>Ethinylestradiol</b>	Comprimé			
<b>Oxamniquine</b>	Capsule		Oui	
<b>Pethidine</b>	Comprimé		Non	Oui
<b>Phenoxymethylpenicilline</b>	Comprimé			
<b>Phénytoïne</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Phytomenadione</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Praziquantel</b>	Comprimé			
<b>Prednisolone</b>	Comprimé			
<b>Primaquine</b>	Comprimé		Non	
<b>Procainamide</b>	Comprimé		Oui	
<b>Procarbazine</b>	Capsule		Oui	
<b>Proguanil</b>	Comprimé			
<b>Propranolol</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Pyrazinamide</b>	Comprimé		Oui	
<b>Quinidine</b>	Comprimé		Oui	
<b>Quinine</b>	Comprimé		Non	Oui
<b>Résérpine</b>	Comprimé		Oui	
<b>Rifampicine</b>	Capsule		Oui	
<b>Salbutamol</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Spironolactone</b>	Comprimé		Oui	Oui
<b>Sulfadoxine</b>	Comprimé		Oui	
<b>Tamoxifène</b>	Comprimé		Oui	
<b>Tétracycline</b>	Comprimé			
<b>Théophylline</b>	Comprimé			

<b>Tolbutamide</b>	Comprimé	Oui	
<b>Trinitrate de glyceryl</b>	Comprimé		
<b>Valproïque acide</b>	Comprimé		
<b>Vérapamil</b>	Comprimé	Oui	Oui
<b>Warfarine</b>	Comprimé	Oui	

Non : études de bioéquivalence dispenses obligatoires.

Oui : études de bioéquivalence

## **Annexe IV : Extrait de la déclaration d'Helsinki (document officiel de l'Association médicale mondiale AMM)**

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

### **Vie privée et confidentialité**

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

### **Consentement éclairé**

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.