

# EQUIVALENCE PHARMACEUTIQUE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS GÉNÉRIQUES

C. ABELLI, O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, B. VENNAT, M.P. POUGET

*L'utilisation des médicaments essentiels multisources contribue largement à l'accessibilité aux soins de toutes les populations en difficulté. La prise en compte de la biodisponibilité des médicaments remet en cause les théories simplistes sur leur interchangeabilité. Des études de bioéquivalence doivent être conduites pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique des médicaments, mais ces études sont très coûteuses et non systématiques. Les réglementations nationales fixent les conditions de dispense de ces études de bioéquivalence, mais il n'existe pas de consensus entre les Etats européens. La déréglementation qui en découle apporte davantage de confusions à l'approvisionnement en médicaments des pays en développement. Cette étude a consisté à faire le point sur quelques réglementations nationales puis, dans un deuxième temps, à envisager des exonérations des études de bioéquivalence en considérant les principes actifs au cas par cas.*

*Mots clefs : Aide humanitaire — Approvisionnement — Médicament essentiel multisource — Générique — Biodisponibilité — Bioéquivalence — Exonération — Qualité.*

Le concept de médicament essentiel a été défini vers 1975 pour aider les pays en développement à s'y retrouver dans la panoplie complexe des pays occidentaux (actuellement environ 8 000 spécialités en France, plus de 15 000 en Allemagne). Le contrôle physicochimique de ces médicaments de sources très variées s'est rapidement imposé, la réalité s'étant révélée tristement célèbre à plusieurs reprises. Ce type de contrôle, s'il est aujourd'hui unanimement reconnu par les acteurs de la santé publique et les organisations humanitaires, ne résout pas le problème de l'interchangeabilité des médicaments multisources ou génériques.

Dans le cas de la mise sur le marché des médicaments génériques en Europe, les réglementations préconisent, le cas échéant, des études de bioéquivalence, études réalisées chez l'homme sain. Ces études très coûteuses ne sont pas systématiquement réalisées, mais les critères qui permettent leur exonération ne sont pas identiques d'un pays à l'autre, ce qui risque de poser des problèmes de reconnaissance mutuelle des enregistrements au sein de l'Union Européenne.

De plus, les acheteurs des Pays En Développement ne demandent que très occasionnellement des études de bioéquivalence, car les spécificités techniques des appels d'offre ne permettent pas d'adopter une attitude pragmatique vis-à-vis de ces études.

Après avoir défini les spécificités des médicaments utilisés, nous avons comparé de façon non exhaustive les principales réglementations nationales. Notre étude a essentiellement consisté, au vu des listes nationales de principes actifs, à émettre un avis, au cas par cas, en faveur d'une exonération des études de bioéquivalence, ou au contraire à souligner leur importance.

L'alternative des cinétiques de dissolution a ensuite été envisagée, en précisant l'intérêt et les limites de ce test.

## I. ACCÈS AUX SOINS ET BIOÉQUIVALENCE

### 1. MÉDICAMENTS ESSENTIELS

Pour permettre un accès aux soins à l'ensemble de la population, les Pays En Développement (PED), dans le cadre de leurs politiques pharmaceutiques nationales, et les organisations humanitaires s'appuient sur la liste des médicaments essentiels établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La liste des médicaments essentiels, composée de moins de quatre cents molécules, est une liste modèle régulièrement réévaluée par l'OMS. Elle sert de base aux pays pour identifier leurs propres priorités et pour faire leur propre sélection. Une liste de médicaments essentiels doit pouvoir régler la plupart (80 à 90%) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement médicamenteux dans une population dans des conditions normales. Les critères de sélection thérapeutiques et économiques des médicaments essentiels font que ceux-ci sont pratiquement tous disponibles sous forme de médicaments génériques [1].

La neuvième liste des médicaments essentiels (décembre 1995 [2]) se décompose en plusieurs familles thérapeutiques comme le montre le *tableau I*.

### 2. MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

« Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original. »

**Tableau I** - Classes thérapeutiques de la liste des médicaments essentiels.

| Familles thérapeutiques   | Nombre de principes actifs | Familles thérapeutiques                          | Nombre de principes actifs |
|---|----------------------------|--|----------------------------|
| Anesthésiques   | 13                         | Désinfectants et antiseptiques                   | 4                          |
| Analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antigoutteux     | 8                          | Diurétiques                                      | 5                          |
| Anti-allergiques et anti-anaphylactiques  | 5                          | Gastro-entérologie                               | 12                         |
| Antidotes et autres substances utilisées pour le traitement des intoxications         | 13                         | Hormones et médicaments d'endocrinologie         | 24                         |
| Anticonvulsifs  | 9                          | Produits immunologiques                          | 25                         |
| Anti-infectieux   | 76                         | Myorelaxants et inhibiteurs de la cholinestérase | 5                          |
| Antimigraineux  | 4                          | Ophthalmologie                                   | 11                         |
| Antinéoplasiques, immunodépresseurs et médicaments utilisés dans les soins palliatifs | 22                         | Ocytociques et anti-ocytociques                  | 3                          |
| Antiparkinsoniens   | 2                          | Solutions pour dialyse                           | 1                          |
| Médicaments utilisés en hématologie   | 9                          | Psychotropes                                     | 7                          |
| Dérivés du sang et succédanés du plasma   | 5                          | Médicaments utilisés en pneumologie              | 7                          |
| Cardio-angéiologie  | 24                         | Correction des troubles hydro-électrolytiques    | 9                          |
| Dermatologie  | 47                         | Vitamines et minéraux                            | 10                         |
| Produits à usage diagnostic   | 7                          |  |                            |

Le concept de copie est défini par les textes communautaires (directive 87/21 du 22 décembre 1986) et par le droit français (art. R. 5133-1 du CSP) [3], par les termes de « spécialité essentiellement similaire », c'est-à-dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif,
- la même forme pharmaceutique,
- le cas échéant une bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

En France, la définition légale des médicaments génériques a été modifiée par l'ordonnance relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, entérinée le 24 avril 1996 en conseil des ministres [4] : « On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ; les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique. »

Le décret du Conseil d'Etat du 13 mars 1997 (article R. 5143-9) précise les critères scientifiques justifiant l'exonération des études de biodisponibilité [5]. Ces critères seront développés ultérieurement dans le texte.

### 3. MÉDICAMENTS MULTISOURCES

L'OMS préfère quant à elle la notion de « médicaments multisources qui sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables. »

« Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s)

actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie. » Ces définitions correspondent aux deux premiers points de la définition des médicaments génériques.

« Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou *in vitro*) 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. » [6]

Les médicaments qui sont pharmaceutiquement équivalents et thérapeutiquement équivalents correspondent à la définition des médicaments génériques.

A l'heure actuelle, force est de constater que le marché mondial des médicaments essentiels multisources manque d'une harmonisation internationale des réglementations, avec pour conséquence une qualité souvent insuffisante de ces médicaments, notamment ceux destinés aux PED.

### 4. QUALITÉ DU MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE

Compte tenu de la spécificité d'enregistrement du médicament générique ou multisource, la qualité de ces produits s'articule autour de trois critères :

- la qualité des matières premières,
- la stabilité des produits,
- les études de bioéquivalence.

Les problèmes de matière première ou de stabilité sont les plus souvent soulevés. Il est en effet facile de les mettre en évidence au moyen de contrôles physicochimiques ; il est en revanche beaucoup plus difficile de s'en affranchir.

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH (International Conference on Harmonization), se rapporte indirectement à la notion d'efficacité [7].

## 5. BIODISPONIBILITÉ, BIOÉQUIVALENCE ET MÉDICAMENT ESSENTIEL

On entend par biodisponibilité « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action », et par bioéquivalence « l'équivalence des biodisponibilités ».

Globalement, la biodisponibilité d'un principe actif est dépendante de facteurs intrinsèques (granulométrie, polymorphisme, solubilité, vitesse de dissolution, degré de pureté, etc.) et extrinsèques (adjuvants de fabrication, conditions de fabrication et de conservation, caractéristiques de l'emballage du produit fini), sans compter les variations interindividuelles des patients.

Quoi qu'il en soit, pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être proposées [6] :

- études de biodisponibilité comparatives (bioéquivalence) chez l'homme consistant à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible comme le plasma, le sang ou l'urine,
- études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme,
- essais cliniques comparatifs,
- épreuves de dissolution *in vitro*.

L'appel d'offre international ouvert présente l'avantage, en favorisant la concurrence, de tendre vers une plus grande accessibilité des médicaments, mais son principal inconvénient est de ne pas faire suffisamment appel à la notion de qualité dans son ensemble et de se contenter souvent d'un simple contrôle qualité *a posteriori* qui, seul, peut conduire à de fausses sécurités.

Or, à l'heure actuelle, la connaissance des problèmes de qualité se doit de prendre de plus en plus d'importance dans les approvisionnements en médicaments, tant au niveau des politiques nationales des pays en développement que des différents programmes humanitaires d'aides médico-pharmaceutiques.

Il importe donc d'adopter une démarche pragmatique concernant la notion de bioéquivalence, en faisant dans un premier temps l'état des lieux réglementaire et, à partir de là, en se limitant aux formes comprimés et capsules des principes actifs de la liste des médicaments essentiels, de déterminer les produits nécessitant impérativement une étude de bioéquivalence, et ceux pour lesquels il est possible de tolérer une exonération de ces études.

## II. ETAT DES LIEUX RÉGLEMENTAIRE : LES RÉGLEMENTATIONS NATIONALES

Les différentes réglementations nationales concernant le médicament générique admettent dans certains cas la possibi-

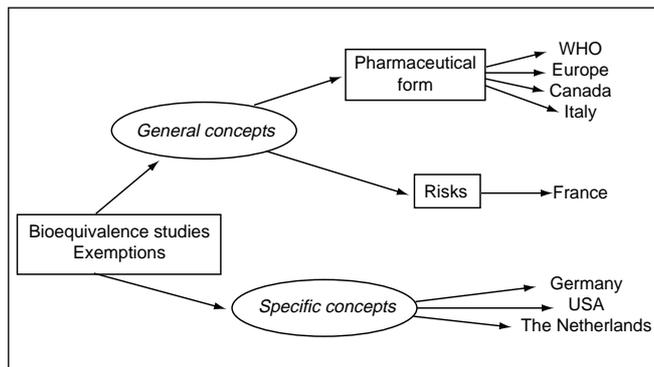


Figure 1 - Répartition des politiques d'exonération des études de bioéquivalence.

lité d'exonération des études de biodisponibilité. L'approche des critères de sélection est cependant différente. La figure 1 schématise la répartition de quelques réglementations. Deux types de concepts ont été inventoriés : des concepts généralistes pour lesquels l'exonération est basée principalement sur la forme pharmaceutique, ou encore sur le risque de bio-inéquivalence, et des concepts plus spécifiques pour lesquels les possibilités d'exonération se basent sur les principes actifs au cas par cas.

### 1. LES CONCEPTS GÉNÉRALISTES

La législation de ces pays (ils sont les plus nombreux) laisse une porte ouverte à l'exonération d'études de bioéquivalence, mais sous une forme générale, sans prendre en compte les principes actifs pris isolément.

#### 1.1. Selon la forme galénique

Ces concepts raisonnent sur les risques de bio-inéquivalence en fonction des formes galéniques.

##### 1.1.1. L'Europe [8]

La Communauté Européenne a énuméré des recommandations qui permettent une dispense des études de bioéquivalence, mais il n'existe pas de consensus entre les différentes autorités nationales pour leur mise en pratique.

##### Critères de dispense

Les études de bioéquivalence ne sont généralement pas requises pour :

- les produits qui diffèrent du produit original uniquement par le dosage et dont la pharmacocinétique est linéaire, la composition qualitative est la même, le ratio principe actif/excipient est similaire, fabriqués par le même producteur sur le même site, les produits dont au moins un des dosages a subi une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence, et dont les résultats des études de dissolution dans les mêmes conditions sont similaires ;

- les produits légèrement reformulés ;
- les produits destinés à être administrés par la voie parentérale et contenant le même principe actif et les mêmes excipients ;
- les solutions orales contenant le même principe actif et les mêmes excipients, sans risque de modification du passage gastrique ou de l'absorption ;
- les produits pour lesquels une corrélation *in vitro/in vivo* a été démontrée avec le produit original.

Des études de bioéquivalence ne sont généralement pas requises pour les solutions simples à usage IV et les produits à action locale sans action systémique.

#### Critères d'obligation

Doivent faire l'objet d'études de bioéquivalence les nouveaux produits présentés comme pharmaceutiquement équivalents à un produit de référence dans les cas où un risque de bio-inéquivalence, ou un risque vis-à-vis de l'effet thérapeutique recherché, existe.

Les formes suivantes doivent être soumises à des études de biodisponibilité :

- les formes orales à libération immédiate et à action systémique destinées à des indications graves et/ou à fenêtre thérapeutique étroite,
- les produits dont la pharmacocinétique est compliquée par une faible absorption, une absorption non linéaire, ou une élimination présystémique importante,
- les substances à propriétés physicochimiques défavorables (instabilité, faible solubilité, etc.),
- les formes à libération immédiate non orales,
- les formes à libération modifiée à action systémique,
- les produits décrits comme posant des problèmes de biodisponibilité.

Les produits pour lesquels il existe un risque de supra-biodisponibilité (biodisponibilité supérieure au produit princeps) doivent également justifier d'études de biodisponibilité pour éventuellement en diminuer le dosage.

La Grande-Bretagne et l'Australie ont adopté ces critères comme réglementation nationale [9, 10].

#### 1.1.2. L'OMS [6]

L'OMS a établi des recommandations permettant la dispense d'études d'équivalence, ou au contraire leur obligation.

##### Critères de dispense

Ils concernent essentiellement les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (IV, IM, SC, etc.) en solution aqueuse, les médicaments en solution pour administration par voie orale, les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution, les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique, et les produits pour inhalation et pulvérisation.

Les comprimés et les capsules sont les plus sujets à discussion ou interprétation. Cependant, les textes laissent envisager que l'équivalence peut être démontrée dans certains cas par une épreuve de dissolution *in vitro*. Cette possibilité peut concerner :

- les médicaments dont la cinétique de dissolution est très rapide,

- les médicaments de différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant lorsque :

- la composition qualitative des différents dosages est essentiellement la même,
- le rapport entre principe actif et excipient est essentiellement le même pour tous les dosages,
- une étude de bioéquivalence a été effectuée sur au moins un des dosages,

- les médicaments à action systémique dont les études ont montré que la pharmacocinétique était linéaire sur toute la plage thérapeutique.

#### Critères d'obligation

Sauf dans les cas précédemment décrits, il est recommandé aux autorités d'homologation d'exiger une preuve d'équivalence, consistant à comparer le produit faisant l'objet de la demande au 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,
- plage thérapeutique étroite,
- 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 ;

- les produits à libération modifiée ;

- les associations en proportions fixes ayant une action systémique ;

- 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.

Ces recommandations de l'OMS ont pour but de fixer les limites qu'il ne faut pas franchir en matière d'études de bioéquivalence.

#### 1.1.3. L'Italie

##### Critères de dispense

La réglementation italienne admet également des possibilités d'exonération des études de bioéquivalence, pour les médicaments à administration IV ou IM, les aérosols, les médicaments à usage topique sans action systémique, et pour les médicaments destinés à la voie orale présentés sous forme de solutions ou de comprimés destinés à être solubilisés avant l'absorption (effervescents).

### Critères d'obligation

D'après la nouvelle réglementation, toute autre présentation pharmaceutique doit faire l'objet d'études de bioéquivalence avec le produit princeps. Cependant, les médicaments enregistrés sous l'ancienne législation n'ont pas fait l'objet d'études de bioéquivalence.

#### 1.1.4. Le Canada [1]

Actuellement, la bioéquivalence d'un médicament doit être démontrée lorsqu'on estime que celui-ci n'a pas été commercialisé au Canada depuis suffisamment de temps et en quantité suffisante pour établir son innocuité et son efficacité.

La bioéquivalence peut être démontrée par des études comparatives de biodisponibilité, ou par des essais cliniques.

Des critères scientifiques analogues à ceux de la Communauté Européenne et de l'Australie ont été établis pour décider dans quels cas la bioéquivalence de médicaments qui ne sont pas considérés comme de nouveaux médicaments doit être démontrée *in vivo*.

#### 1.2. Selon le risque

La dispense des études de bioéquivalence dans ce cas prend en compte le risque pour le patient, en termes de risque de diminution de l'efficacité du traitement ou de risque de bio-inéquivalence.

##### 1.2.1. La France

La définition même des génériques prévoit dans l'article L.601-6 des critères scientifiques pouvant justifier l'exonération des études de biodisponibilité. La France se démarque donc des recommandations européennes.

#### Critères de dispense

Ces critères sont énumérés dans le décret n° 97-221 [5]. L'exonération des études de biodisponibilité est soumise au cas par cas au directeur de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Une spécialité peut être exonérée d'étude de biodisponibilité si elle est produite par le même fabricant dans le même établissement, et si son dossier est une duplication du dossier de la spécialité de référence. Peuvent aussi être dispensés d'étude de biodisponibilité les médicaments dont la biodisponibilité n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, les médicaments dont le principe actif, au regard de sa toxicité ou de ses exigences spécifiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables. Pour les formes orales solides, les essais de dissolution comparative *in vitro* doivent montrer l'équivalence de dissolution.

La réglementation française prend en compte, pour l'exonération d'études de biodisponibilité [11], le médicament sous l'angle de son efficacité thérapeutique et de ses risques. Le *tableau II* résume les possibilités d'exonération.

**Tableau II** - Exonération des études de bioéquivalence (selon l'Afssaps).

|   |                 | Risque de bio-inéquivalence |              |
|---|-----------------|-----------------------------|--------------|
|   |                 | Risque possible             | Risque exclu |
| Risque thérapeutique<br>(efficacité ou effets indésirables) | Risque possible | non                         | non          |
|   | Risque exclu    | non                         | oui          |

non : ne peut pas faire l'objet d'exonération de bioéquivalence.

oui : peut faire l'objet d'exonération de bioéquivalence.

### Critères d'obligation

Les études de bioéquivalence sont exigibles lorsque simultanément :

- les spécialités sont susceptibles d'être bio-inéquivalentes,
- les effets thérapeutiques et/ou indésirables dépendent étroitement des quantités de principe actif délivrées en fonction du temps dans l'organisme.

## 2. LES CONCEPTS SPÉCIFIQUES

La réglementation d'autres pays considère pour la dispense des études de bioéquivalence des critères inhérents à la forme pharmaceutique, des critères liés aux risques thérapeutiques en prenant en compte individuellement les principes actifs. Des listes de principes actifs pour les formes orales solides sont établies qui énumèrent soit les substances dispensées d'études de bioéquivalence, soit celles devant obligatoirement s'y soumettre.

### 2.1. Allemagne [12-16]

La commission de biodisponibilité du Federal Institute for Drugs and Medical Devices énumère une liste de principes actifs qui nécessitent ou non une étude de biodisponibilité. Cette liste ne concerne que les principes actifs administrés par voie orale et à libération immédiate. Les substances y figurent pour elles-mêmes, leurs sels, leurs esters.

#### Critères de dispense

Les études de biodisponibilité peuvent ne pas être indispensables pour les formes orales en solution au moment de l'administration, à condition que les excipients ne modifient pas l'absorption ; c'est également le cas pour les formes orales solides à libération immédiate.

#### Critères d'obligation

En Allemagne, des études de biodisponibilité sont généralement requises pour les formes orales à libération modifiée, mais également pour les voies d'administration rectale, vaginale, les préparations à usage topique avec passage systémique, les préparations destinées à être absorbées par la muqueuse respiratoire ou buccale, les préparations injectables en IM ou SC, à l'exception des solutions aqueuses.

Les principes actifs suivants présentés sous forme orale à libération immédiate font généralement l'objet d'études de biodisponibilité : les anti-arythmiques, les antidiabétiques, les antiépileptiques, les anticoagulants, les médicaments à visée anti-infectieuse, les bronchodilatateurs, les glucosides cardiaques, les substances dotées d'un effet hormonal, les immunosuppresseurs, les médicaments à visée coronarienne et les cytostatiques.

## 2.2. Pays-Bas

### *Critères de dispense*

Les Pays-Bas admettent également qu'un certain nombre de substances ne sont pas à l'origine de problèmes de disponibilité, dans les formes pharmaceutiques conventionnelles pour administration orale. Le collège considère donc qu'il n'est pas nécessaire qu'une recherche de disponibilité biologique soit effectuée dans le cadre de l'inscription de médicaments pris sous forme orale à libération immédiate et comprenant l'un des principes actifs en question (*tableau V*).

### *Critères d'obligation*

Les formes à libération modifiées doivent être soumises aux essais de biodisponibilité, de même que les formes orales solides comprenant une substance n'appartenant pas à la liste décrite.

## 2.3. Etats-Unis [17]

### *Critères de dispense*

La FDA (Food and Drug Administration) envisage la possibilité d'exonération des études de bioéquivalence pour :

- les solutions parentérales pour administration IV, uniquement dans le cas où elles contiennent les mêmes substances actives ou inactives, à la même concentration,
- les préparations à usage topique sans effet systémique,
- les préparations pour administration orale non absorbées,
- les produits pour inhalation,
- les produits sous forme de solution au moment de l'administration orale.

La FDA précise de plus que les possibilités d'exonération qu'elle décrit ne sont valides que pour certaines indications de la *Drug Efficacy Study*.

### *Critères d'obligation*

La FDA a établi une liste de principes actifs réputés problématiques en matière de biodisponibilité, et nécessitant donc des études de bioéquivalence. Cette liste inclut des principes actifs anti-arythmiques, anticholinergiques, anticonvulsivants, antihypertenseurs, diurétiques, anti-infectieux, antinéoplasiques, bronchodilatateurs, glucosides cardiotoniques, corticoïdes, produits à action hormonale, etc.

Les substances ne figurant pas sur cette liste font l'objet d'un examen au cas par cas pour statuer sur l'obligation des études de bioéquivalence.

## 3. DISCUSSION

Cet état des lieux réglementaire montre que les exigences pour la dispensation d'études de bioéquivalence pour un produit pharmaceutique diffèrent d'un pays à l'autre. Même pour les concepts les plus généralistes qui prennent en compte la forme pharmaceutique, ou le médicament en termes de risque pour le patient, quelques différences subsistent :

- par exemple, l'OMS et la législation européenne exonèrent d'études de bioéquivalence toutes les formes à usage parentéral. La législation italienne n'exonère, elle, que les formes destinées à être injectées en IV ou IM. Il est vrai que pour les

formes administrées en SC existe une réelle phase d'absorption, qui peut donc directement influencer sur la biodisponibilité ;  
- on peut également noter une différence d'interprétation en ce qui concerne les aérosols. L'OMS et la réglementation italienne exonèrent d'études de bioéquivalence les aérosols, alors que la réglementation européenne ne les dispense que pour les gaz médicaux.

## III. STRATÉGIE DE LA CHMP :

### CAS DES FORMES ORALES SOLIDES DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS

La Centrale humanitaire médico-pharmaceutique (CHMP) a pour vocation d'approvisionner en médicaments essentiels, matériel médical et réactifs de laboratoire les associations à but non lucratif. En ce qui concerne le médicament essentiel, sa principale mission est de s'approvisionner en médicament à bas prix tout en s'assurant de la qualité de ces produits grâce en particulier à son propre laboratoire de contrôle.

En tant que centrale d'approvisionnement à vocation exclusivement humanitaire, la CHMP est confrontée à des problèmes de deux ordres.

Le premier type de problème réside dans des appels d'offre antinomiques qui lui sont parfois soumis : ceux exigeant une étude de bioéquivalence sur tous les médicaments, ou au contraire ceux ne faisant mention d'aucune exigence en matière de bioéquivalence.

Le libellé de ces appels d'offre prouve la méconnaissance des demandeurs vis-à-vis de la réalité du marché. La CHMP tient à faire prendre conscience de l'importance de la notion prix-efficacité-risque sans laquelle un appel d'offre perd de son intérêt.

Il est important de considérer avec discernement les produits avec lesquels peuvent survenir des problèmes de biodisponibilité et les produits connus pour leur absorption facile et pour leur biodisponibilité rapidement maximale.

Aujourd'hui, il est important de clarifier les notions d'interchangeabilité et de bioéquivalence des médicaments multisources. La bioéquivalence prend toute son importance dans le cas de l'utilisation de médicaments antibactériens et antiparasitaires dont une biodisponibilité insuffisante pourrait être à l'origine d'inefficacité conduisant à des résistances aux traitements, ce qui désarmerait totalement les équipes soignantes.

Il est clair que, dans le cas des médicaments essentiels multisources ou génériques, l'étude de bioéquivalence est la mieux à même de prouver l'interchangeabilité, et donc l'efficacité. Malheureusement, cette étude n'est pas toujours réalisée pour ces médicaments destinés aux PED et retrouvés dans l'approvisionnement par la plupart des appels d'offre ouverts, et cela pour trois raisons intimement liées :

- une telle étude coûte très cher en Europe et augmente de façon significative le prix du médicament, d'où une diminution possible de son accessibilité, mais aussi une diminution de la compétitivité des prix, les cahiers des charges de certains appels d'offre favorisant les prix bas au détriment de la qualité ;
- les appels d'offre internationaux entretiennent une pression vers la diminution des prix et une déréglementation du marché des matières premières qui sont souvent de source inconstante en

termes de qualité. En raison de l'influence de la qualité de la matière première sur la biodisponibilité, les fabricants hésitent à faire réaliser des études de bioéquivalence ;

- les médicaments pour lesquels ce type d'étude pourrait être remplacé par une étude de dissolution *in vitro* ne sont pas clairement définis ; de plus, il n'existe pas de consensus international entre les différentes réglementations.

Le deuxième type de problème concerne la qualité physico-chimique des médicaments. Le marché des médicaments multisources étant international, il est impératif que des contrôles réguliers soient effectués. Pour les fabricants, il est en effet difficile de compter sur un approvisionnement constant en matières premières. Le laboratoire de contrôle de la CHMP contrôle systématiquement les médicaments achetés. La plupart des non-conformités relevées concernent les essais de dissolution. Or, la dissolution du principe actif est un facteur essentiel de son absorption, et représente donc un paramètre étroitement lié à la biodisponibilité.

L'OMS stipule que des études de dissolution *in vitro* peuvent être utiles pour démontrer l'équivalence de deux médicaments multisources, mais il est recommandé d'utiliser le moins souvent possible ce test, et surtout pas comme seule preuve pour les comprimés ou capsules puisque l'essai de dissolution s'applique principalement à ces deux formes pharmaceutiques.

Les formes orales solides représentant le plus fort pourcentage des formes pharmaceutiques utilisées pour l'aide humanitaire, le test de dissolution est considéré comme essentiel pour évaluer les phénomènes de mise à disposition du principe actif.

#### 1. POSITION DE LA CHMP VIS-À-VIS DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE [6, 13, 17, 18]

Fort de son expérience, la CHMP prend en compte les législations divergentes en matière de bioéquivalence pour adopter une position plus claire.

Le *tableau III* fait état des principes actifs qui, présentés sous forme orale solide à libération immédiate, peuvent être dispensés des études de biodisponibilité selon la CHMP. Le *tableau IV* représente les principes actifs qui, présentés sous la même forme galénique, doivent justifier d'une bioéquivalence par rapport au produit princeps.

Pour les formes orales solides à libération immédiate, la CHMP prend en compte pour déterminer l'obligation des études de bioéquivalence ou leur exonération possible les critères énumérés dans le *tableau V*.

En portant un jugement sur la nécessité ou non des études de bioéquivalence, trois cas de figure se sont présentés :

- cas où les listes nationales s'accordent : lorsque les législations nationales s'accordent pour dispenser clairement ou pour rendre obligatoire les études de biodisponibilité, nous avons considéré cet avis ;

- cas où les listes nationales divergent : certains principes actifs sont dispensés d'études de bioéquivalence par une législation nationale mais pas par l'autre. Dans ce cas, nous avons considéré chacun des critères précédemment énumérés pour statuer sur l'opportunité de ces études, le risque pour le patient étant toujours le critère discriminant ;

- cas où les principes actifs ne sont décrits dans aucune liste : ces principes actifs ont fait l'objet d'un examen en prenant en compte chacun des critères du *tableau V*. Généralement, ils sont destinés à traiter des maladies tropicales ou peu courantes dans les pays développés. Ils ne figurent donc pas dans les listes nationales, mais font en revanche partie de la liste des médicaments essentiels, c'est pourquoi nous les avons fait figurer.

Nous avons choisi trois exemples pour illustrer la position de la CHMP

Le premier exemple concerne la chloroquine, principe actif de base utilisé pour le traitement du paludisme. Les comprimés de chloroquine sont dispensés d'études de bioéquivalence aux Etats-Unis, mais ces études sont obligatoires en Allemagne, alors que les Pays-Bas et le Canada ne se prononcent pas.

Chaque critère du *tableau V* a été évalué par la CHMP :

- la chloroquine, substance à fenêtre thérapeutique large, n'est pas décrite comme problématique en matière de biodisponibilité ;

- ses indications ne mettent pas directement en jeu le pronostic vital. Son absorption est rapide et sa pharmacocinétique classique ; de plus, les doses actives sont très nettement supérieures à 2 mg ;

- enfin, en cas de bio-inéquivalence, les effets indésirables sont faiblement majorés.

Cependant, le traitement de toute une population avec des comprimés de chloroquine de biodisponibilité insuffisante entraînerait un risque important d'inefficacité, et surtout une induction de résistance à l'antipaludéen. Ce risque étant préjudiciable à grande échelle, la CHMP considère que les comprimés de chloroquine doivent justifier d'une étude de bioéquivalence, pour s'assurer de l'interchangeabilité de ces médicaments.

Deuxième exemple, celui de l'indométhacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien d'utilisation courante inscrit sur la liste des médicaments essentiels sous forme de capsule. Les Etats-Unis et le Canada jugent que des études de bioéquivalence doivent être menées. L'Allemagne et les Pays-Bas estiment que ces études ne sont pas obligatoires. Pour prendre position, la CHMP a repris les critères du *tableau V*.

L'indométhacine, principe actif à fenêtre thérapeutique large, n'est pas décrit comme posant de problèmes particuliers de biodisponibilité. Généralement prescrite à des doses élevées pour des indications ne mettant pas en jeu le pronostic vital, elle présente une pharmacocinétique classique et une cinétique de dissolution rapide. En cas de bio-inéquivalence, les risques de modification de l'efficacité et de majoration des effets indésirables sont faibles. De plus, le problème d'un traitement de masse avec risque d'induction de résistance ne se pose pas ici.

La CHMP estime donc que ce médicament peut être dispensé d'études de bioéquivalence.

Troisième exemple, enfin, le niclosamide, qui n'est inscrit sur aucune des listes nationales. Bien qu'il possède une activité antiparasitaire, ce principe actif n'est pratiquement pas absorbé ; il est directement actif sur les parasites. Le passage systémique est donc très faible et n'influence pas l'activité. La biodisponibilité représentant la quantité de principe actif présente dans le sang, il est impossible de la mesurer. Les études de bioéquivalence sont donc par définition inutiles.

**Tableau III** - Principes actifs dont l'étude de bioéquivalence n'est pas obligatoire pour la CHMP [1, 12-16].

| INN                     | Form    | Bioav. USA | Bioav. Netherlands | Bioav. Germany | Bioav. Canada |
|-------------------------|---------|------------|--------------------|----------------|---------------|
| Acetylsalicylic acid    | Tablet  | no         |                    | yes            |               |
| Acide ascorbique        | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Al-Mg hydroxide         | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Chlorphenamine          | Tablet  | no         |                    | no             | no            |
| Cimetidine              | Tablet  |            |                    | no             | yes           |
| Clonazepam              | Tablet  |            |                    |                |               |
| Codeine                 | Tablet  | no         |                    | no             |               |
| Diazepam                | Tablet  |            | no                 | no             | yes           |
| Diethylcarbamazine      | Tablet  |            |                    |                |               |
| Diloxanide              | Tablet  |            |                    |                | no            |
| Ergocalciferol          | Capsule | no         |                    |                |               |
| Ergotamine              | Tablet  | no         |                    | yes            | yes           |
| Ethosuximide            | Tablet  |            |                    |                |               |
| Fer fumarate+folic ac.  | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Fer sulfate             | Tablet  | no         |                    |                |               |
| Fluorure de sodium      | Tablet  |            |                    |                |               |
| Folic acide             | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Folinate de calcium     | Tablet  |            |                    |                |               |
| Haloperidol             | Tablet  |            |                    | no             | yes           |
| Hydrochlorothiazide     | Tablet  | yes        |                    | no             |               |
| Hyoscine butylbromide   | Tablet  |            |                    |                |               |
| Ibuprofen               | Tablet  |            |                    | no             | yes           |
| Indometacin (plus ds 9) | Capsule | yes        | no                 | no             | yes           |
| Levamisole              | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Loperamide              | Tablet  |            |                    |                |               |
| Mebendazole             | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Metoclopramide          | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Multivitamin            | Tablet  |            |                    | no             |               |
| Nicosamide              | Tablet  |            |                    |                |               |
| Nicotinamide            | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Nitrofurantoin          | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Paracetamol             | Tablet  |            | no                 | no             | no            |
| Phenobarbital           | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Piperazine              | Tablet  |            |                    |                | no            |
| Promethazine            | Tablet  |            |                    | yes            |               |
| Propylthiouracil        | Tablet  | yes        |                    | no             |               |
| Pyrantel                | Tablet  |            |                    |                |               |
| Pyridostigmine          | Tablet  |            |                    |                | yes           |
| Pyridoxine              | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Retinol                 | Capsule |            |                    |                | no            |
| Riboflavine             | Tablet  | no         |                    |                | no            |
| Sulfadimidine           | Tablet  |            |                    |                |               |
| Thiamine                | Tablet  |            |                    |                |               |
| Tramadol                | Tablet  |            |                    | no             |               |

No : études de bioéquivalence dispensées. Yes : études de bioéquivalence obligatoires.

## 2. POSITION DE LA CHMP VIS-À-VIS DES ESSAIS DE DISSOLUTION [6]

Dans le souci de conserver au médicament essentiel sa spécificité de médicament accessible aux plus démunis, l'exonération d'études de bioéquivalence peut être envisagée pour

des produits décrits dans une législation nationale comme non problématiques en matière de biodisponibilité.

Pour les formes orales solides, les réglementations nationales préconisent l'utilisation des tests de dissolution *in vitro* en développement et contrôle qualité. Plusieurs travaux montrent l'importance des renseignements apportés par ce test.

Tableau IV - Principes actifs dont l'étude de bioéquivalence est obligatoire pour la CHMP.

| INN                   | Form    | Bioav.<br>USA | Bioav.<br>Netherlands | Bioav.<br>Germany | Bioav.<br>Canada |
|-----------------------|---------|---------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| Acetazolamid          | Tablet  | yes           |                       | yes               | yes              |
| Acide Nalidixique     | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Allopurinol           | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Amiloride             | Tablet  |               |                       | no                | yes              |
| Aminophylline         | Tablet  | yes           |                       |                   |                  |
| Amitriptyline         | Tablet  |               |                       | yes               |                  |
| Amoxicillin           | Capsule | yes           | no                    | yes               | yes              |
| Arthemeter            | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Atenolol              | Tablet  |               |                       | yes (cardiovasc.) | yes              |
| Atropine              | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Azathioprine          | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Benznidazole          | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Biperiden             | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Captopril             | Tablet  |               |                       | no                | yes              |
| Carbamazepine         | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Chloramphenicol       | Capsule |               |                       |                   |                  |
| Chloroquine           | Tablet  | no            |                       | yes               |                  |
| Chlorpromazine        | Tablet  | yes           |                       | yes               |                  |
| Ciclosporine          | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Ciprofloxacin         | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Clofazimine           | Capsule |               |                       |                   |                  |
| Clomifene             | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Cloxacillin           | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Colchicine            | Tablet  |               |                       | yes               |                  |
| Cotrimoxazole         | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Cyclophosphamide      | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Dapsone               | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Dexamethazone         | Tablet  | yes           |                       |                   |                  |
| Digitoxine            | Tablet  | no            |                       |                   |                  |
| Digoxine              | Tablet  | no            |                       |                   |                  |
| Doxycycline           | Capsule |               | no                    |                   | yes              |
| Ephedrine (plus ds 9) | Tablet  |               |                       | yes               |                  |
| Ergometrine           | Tablet  | no            |                       | yes               |                  |
| Erythromycin          | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Ethambutol            | Tablet  | yes           |                       | yes               | yes              |
| Ethinylestradiol      | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Etoposide             | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Flucytosine           | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Fludocortisone        | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Furosemide            | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Glibenclamide         | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Griseofulvin          | Tablet  | yes           |                       | yes               |                  |
| Hydralazine           | Tablet  | no            |                       | yes               |                  |
| Isoniazid             | Tablet  | no            |                       |                   | yes              |
| Isosorbide dinitrate  | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Ivermectine           | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Ketoconazole          | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Levodopa+carbidopa    | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Levothyroxine         | Tablet  | no            |                       |                   |                  |
| Litium carbonate      | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Medroxyprogesterone   | Tablet  |               |                       |                   |                  |

**Tableau IV** - Principes actifs dont l'étude de bioéquivalence est obligatoire pour la CHMP (suite).

| INN                                | Form    | Bioav.<br>USA | Bioav.<br>Netherlands | Bioav.<br>Germany | Bioav.<br>Canada |
|------------------------------------|---------|---------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| Mefloquine                         | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Mercaptopurine                     | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Methotrexate                       | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Methyl dopa                        | Tablet  |               | no                    | yes               |                  |
| Metronidazole                      | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Neostigmine                        | Tablet  | no            |                       |                   |                  |
| Nifedipine                         | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Nifurtimox                         | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Norethisterone                     | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Norethisterone<br>Ethinylestradiol | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Nogestrel<br>Ethinylestradiol      | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Oxamniquine                        | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Pethidine                          | Tablet  | no            |                       | yes               |                  |
| Phenoxymethylpenicilline           | Tablet  |               | no                    |                   |                  |
| Phenytoin                          | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Phytomenadione                     | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Praziquantel                       | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Prednisolone                       | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Primaquine                         | Tablet  | no            |                       |                   |                  |
| Procainamide                       | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Procarbazine                       | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Proguanil                          | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Propranolol                        | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Pyrazinamide                       | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Quinidine                          | Tablet  | yes           |                       |                   |                  |
| Quinine                            | Tablet  | no            |                       |                   | yes              |
| Reserpine                          | Tablet  | yes           |                       |                   |                  |
| Rifampicin                         | Capsule |               |                       |                   | yes              |
| Salbutamol                         | Tablet  |               | no                    | yes               | yes              |
| Spirolactone                       | Tablet  | yes           |                       | yes               |                  |
| Sulfadoxine/<br>Pyrimethmine       | Tablet  | yes           |                       |                   | yes              |
| Sulfasalazine                      | Tablet  | yes           |                       | inflam.           |                  |
| Tamoxifene                         | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Tetracycline                       | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Theophylline                       | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Tolbutamide                        | Tablet  |               |                       |                   | yes              |
| Trinitrate de glyceryl             | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Valproïque acid                    | Tablet  |               |                       |                   |                  |
| Verapamil                          | Tablet  |               |                       | yes               | yes              |
| Warfarine                          | Tablet  | yes           |                       |                   |                  |

No : études de bioéquivalence dispensées. Yes : études de bioéquivalence obligatoires.

Il peut permettre de synthétiser des informations sur la matière première, mais aussi et surtout sur la formulation et les caractéristiques pharmacotechniques de la forme.

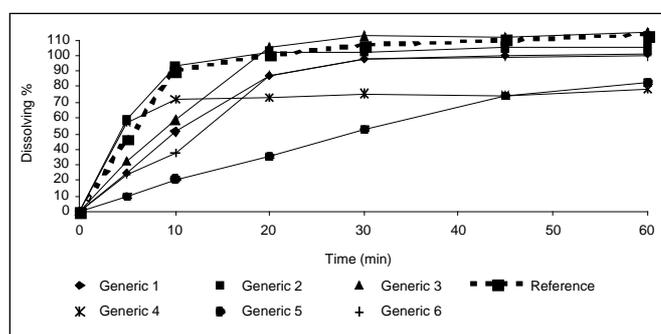
Cet essai peut être considéré comme acceptable dans les cas suivants :

- médicaments pour lesquels les études *in vivo* ne sont pas exigées,
- différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même établissement, lorsque :

- la composition qualitative des différents dosages est essentiellement la même,
  - le rapport entre les quantités des différents excipients est le même,
  - une étude d'équivalence appropriée a été effectuée sur au moins un dosage de la formulation,
  - la pharmacocinétique est linéaire sur toute la plage thérapeutique.
- Le laboratoire de contrôle de la CHMP a comparé les

**Tableau V** - Critères de dispense ou d'obligation des études de bioéquivalence pour la CHMP.

| Critères                                      | Dispense  | Obligation |
|---|-----------|------------|
| Fenêtre thérapeutique                         | large     | étroite    |
| Risque de modification de l'efficacité        | faible    | élevé      |
| Problèmes de biodisponibilité connus          | non       | oui        |
| Cinétique de dissolution                      | rapide    | lente      |
| Indications mettant en jeu le pronostic vital | non       | oui        |
| Pharmacocinétique                             | classique | compliquée |
| Induction de résistances                      | non       | oui        |
| Dosage faible (< 2 mg)                        | non       | oui        |
| Produit non absorbé                           | oui       | non        |

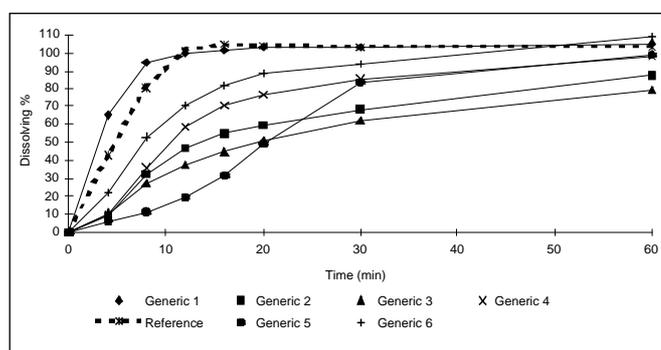


**Figure 2** - Cinétiques de dissolution des comprimés de chloroquine.

cinétiques de dissolution de comprimés multisources de chloroquine, selon la méthode proposée par l'USP. Les résultats sont exprimés dans la *figure 2*.

Sur six génériques testés par rapport à la référence sur le marché, un seul montre un profil de dissolution parfaitement superposable. Le générique 5 montre une cinétique de dissolution dont le profil est très nettement inférieur à la référence. Ce générique n'est donc pas équivalent en termes de dissolution *in vitro* au médicament de référence.

Le laboratoire a également étudié les cinétiques de dissolution de six lots de génériques de gélules d'indométhacine (18), par rapport à une référence sur le marché. Les résultats sont exposés dans la *figure 3*.

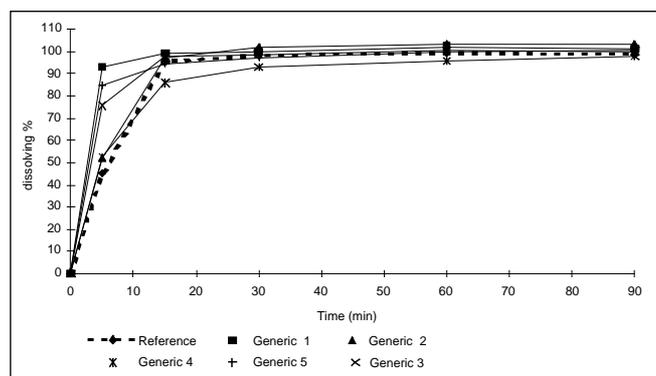


**Figure 3** - Cinétiques de dissolution des gélules d'indométhacine.

Comme pour la chloroquine, les profils de dissolution ne sont pas superposables. La courbe de dissolution du générique 1 est statistiquement identique à celle de la référence. De même, pour les génériques 4 et 6, les points de la courbe ne sont pas statistiquement différents de ceux du médicament de référence. Après avoir étudié les caractéristiques granulométriques des poudres contenues dans les capsules, nous avons pu mettre en évidence que la formulation du mélange, la répartition granulométrique étaient des paramètres étroitement liés à la cinétique de dissolution.

Nous avons également pu établir que les génériques 1, 4, et 6, dont les profils de dissolution étaient comparables à celui de la référence, avaient satisfait à des études de bioéquivalence. Le test de dissolution est donc suffisamment discriminant pour souligner des différences de formulation. D'autre part, il permet de donner une idée précise de la bioéquivalence puisqu'il existe une corrélation entre les deux types d'études. Il est donc facile de s'assurer de l'équivalence entre deux médicaments par un essai de dissolution. Les gélules d'indométhacine peuvent donc être dispensées d'études de bioéquivalence.

Prenons comme dernier exemple le cas de gélules de tétracycline (18), dont l'essai de dissolution a été mené selon les conditions de la Pharmacopée britannique. Les résultats sont présentés dans la *figure 4*.



**Figure 4** - Cinétiques de dissolution des gélules de tétracycline.

Après analyse granulométrique de chaque poudre contenue dans les capsules, il a été démontré qu'il existait d'importantes différences entre les génériques. Le test de dissolution ne fait pas ressortir ces différences. Pour la tétracycline, il n'est pas discriminant, et ne permet donc pas d'établir une corrélation *in vitro/in vivo*. Il est par contre possible de le rendre plus discriminant en modifiant la composition du milieu de dissolution. Mais jouer sur le pouvoir discriminant du test pour parvenir à de meilleurs résultats est délicat, car on s'éloigne des conditions réelles *in vivo*, et le test est alors dénué de son intérêt.

Les études de bioéquivalence s'imposent donc comme seul moyen de déterminer l'équivalence entre deux capsules de tétracycline.

Pour le laboratoire de contrôle de la CHMP, le test de dissolution est très utile pour démontrer l'équivalence entre deux médicaments, mais en s'entourant de plusieurs précautions. Les milieux de dissolution utilisés font, chaque fois que cela est possible, référence aux monographies spécifiques des pharmacopées et ne doivent en aucun cas contenir plus de 5%

de solvant organique, ceci afin de respecter le plus possible les réalités biologiques.

L'essai doit alors être mené dans des conditions strictement identiques. Il doit montrer une équivalence des profils de dissolution et non pas seulement une équivalence sur un point à un temps donné par les pharmacopées. En effet, les pharmacopées occidentales n'abordent pas toutes de la même façon le test de dissolution. L'appareillage utilisé est en passe d'être harmonisé, entre les Etats-Unis et l'Europe tout au moins. La Pharmacopée européenne se contente d'édicter des recommandations générales, la Pharmacopée britannique (BP) décrit des modes opératoires pour quelques produits ; la Pharmacopée américaine (USP) en revanche est mieux documentée en matière d'essais de dissolution. Mais les milieux de dissolution, le temps de prélèvement, les conditions de mesure varient.

Les milieux de dissolution utilisés ne sont pas standardisés, et influent directement sur le pouvoir discriminant du test. Il est donc facile de diminuer la discriminance d'un test de dissolution pour montrer l'équivalence des cinétiques de dissolution entre deux produits.

Au contraire, un milieu très discriminant peut montrer des différences significatives entre deux échantillons, alors que, *in vivo*, ces variations ne sont pas forcément mises en évidence. Le problème repose donc sur une éventuelle corrélation *in vitro/in vivo* qui le plus souvent n'est pas facile à démontrer.

\*  
\* \*

Dans tous les pays du monde, les autorités pharmaceutiques s'activent depuis plusieurs années pour réglementer les études de bioéquivalence. Elles ne sont d'évidence pas systématiquement nécessaires, mais l'apparition relativement récente sur le marché de très nombreux médicaments génériques augmente la confusion. L'accès aux soins pour les populations les plus défavorisées étant directement subordonné au prix du médicament, l'exonération des études de biodisponibilité est un facteur favorable. Mais cette exonération doit être parfaitement maîtrisée pour ne pas prendre le risque d'administrer aux patients des produits non équivalents. Notre principal travail a consisté à faire un état des lieux réglementaire, et à proposer une attitude à adopter lorsque les législations divergent.

Lors d'appels d'offre internationaux, il est rare que les spécifications techniques prennent en compte avec un discernement suffisant les problèmes de biodisponibilité. Certains spécifient des études de bioéquivalence pour tous les produits, mais la plupart n'en font aucunement état, les problèmes inhérents à ce paramètre étant le plus souvent méconnus.

Pour la CHMP, il est capital que ces appels d'offre précisent, dans les spécifications techniques, les produits qui doivent satisfaire à des études de bioéquivalence et les produits qui peuvent en être dispensés.

La bioéquivalence des médicaments génériques est un élément essentiel de l'efficacité du traitement. Certains principes actifs dont l'activité conditionne particulièrement l'efficacité

doivent impérativement justifier d'études de bioéquivalence. D'autres principes actifs peuvent être dispensés d'études de bioéquivalence pour permettre l'accessibilité aux soins à toutes les populations. Les essais de dissolution *in vitro*, s'ils sont utilisés avec précaution, peuvent alors suffire pour préjuger de l'équivalence entre deux médicaments.

En Europe, une législation intracommunautaire est en train de se dessiner. Cette procédure organise progressivement la disparition des dossiers d'AMM nationaux au profit des dossiers multinationaux, renforçant ainsi la reconnaissance mutuelle dans le but d'une meilleure harmonisation. Mais pour couvrir les besoins de tous, le marché du médicament générique est international ; l'harmonisation en termes de bioéquivalence doit donc prendre en compte ce phénomène.

Le marché des médicaments multisources est international, donc très vaste. En matière de qualité, le pire peut côtoyer le meilleur. L'information est un support indispensable pour faire prendre conscience des risques de non interchangeabilité encourus. C'est aussi en accordant une part importante à l'information que la CHMP œuvre pour la santé publique dans le monde.

## BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. - Technical Report Series, No. 850, 1995.
2. L'utilisation des médicaments essentiels, septième rapport du Comité OMS d'experts. - (867).
3. Code de la santé publique, Code de la famille et de l'aide sociale. - Dalloz, Paris, 1995.
4. Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. - Journal officiel du 25 avril 1996, p. 6320.
5. Décret n° 97-221 du 13 mars 1997 relatif aux spécialités génériques et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). - Journal officiel, 14 mars 1997, pp. 4034-4035.
6. WHO. - Technical Report Series, No. 863, 1996, pp. 121-162.
7. O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, C. ABELLI, S. PIOT, D. MULLER. - Approvisionnements pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource. - STP Pharma Prat., 7 (6), 412-429, 1997.
8. Commission of the European Communities. - Note for Guidance. Investigation of bioavailability and bioequivalence. - III/54/89 EN-12/1991.
9. Australian Guidelines for the Registration of Drugs. - Vol 1, 2<sup>nd</sup> ed., July 1994.
10. R.L. NATION, L.N. SANSOM.- Bioequivalence requirement for generic products. - Pharm. Ther., 62, 41-55, 1994.
11. Agence du médicament. - Réunion d'information du 21 octobre 1997.
12. M. HOLTZ-SLOMCZYK. - Substances, formulations and indications for which bioequivalence/bioavailability studies are required or not. - Drugs Made in Germany, 39, 3, 1996.
13. Federal Law Gazette, No. 97, p. 6523, 1997.
14. Federal Law Gazette, No. 129, p. 7575, June 20, 1996.
15. Federal law Gazette, No. 23, p. 1043, January 3, 1996.
16. Bundesanzeiger, No. 129 vom 13 July 1995.
17. Code of Federal Regulations. - Food and Drug Administration - 21-Parts 300 to 499 - April 1991.
18. C. ABELLI. - Générique humanitaires : Intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules. Application à la tétracycline et à l'indométacine. - Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, 1996.

## ADRESSES DES AUTEURS

C. Abelli, O. Andriollo, L. Machuron, J.Y. Videau\*, Centrale humanitaire médico-pharmaceutique (CHMP), 4, voie militaire des Gravanches, F-63100 Clermont-Ferrand.

B. Vennat, M.P. Pouget, Laboratoire de Pharmacie galénique et pharmacotechnie industrielle, UFR Pharmacie, 28, place Henri-Dunant, F-63000 Clermont-Ferrand.

\* Correspondance.