

Aspects réglementaires des études de bioéquivalence : Expérience Tunisienne



Kais NASRALLAH

Sous Directeur

Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

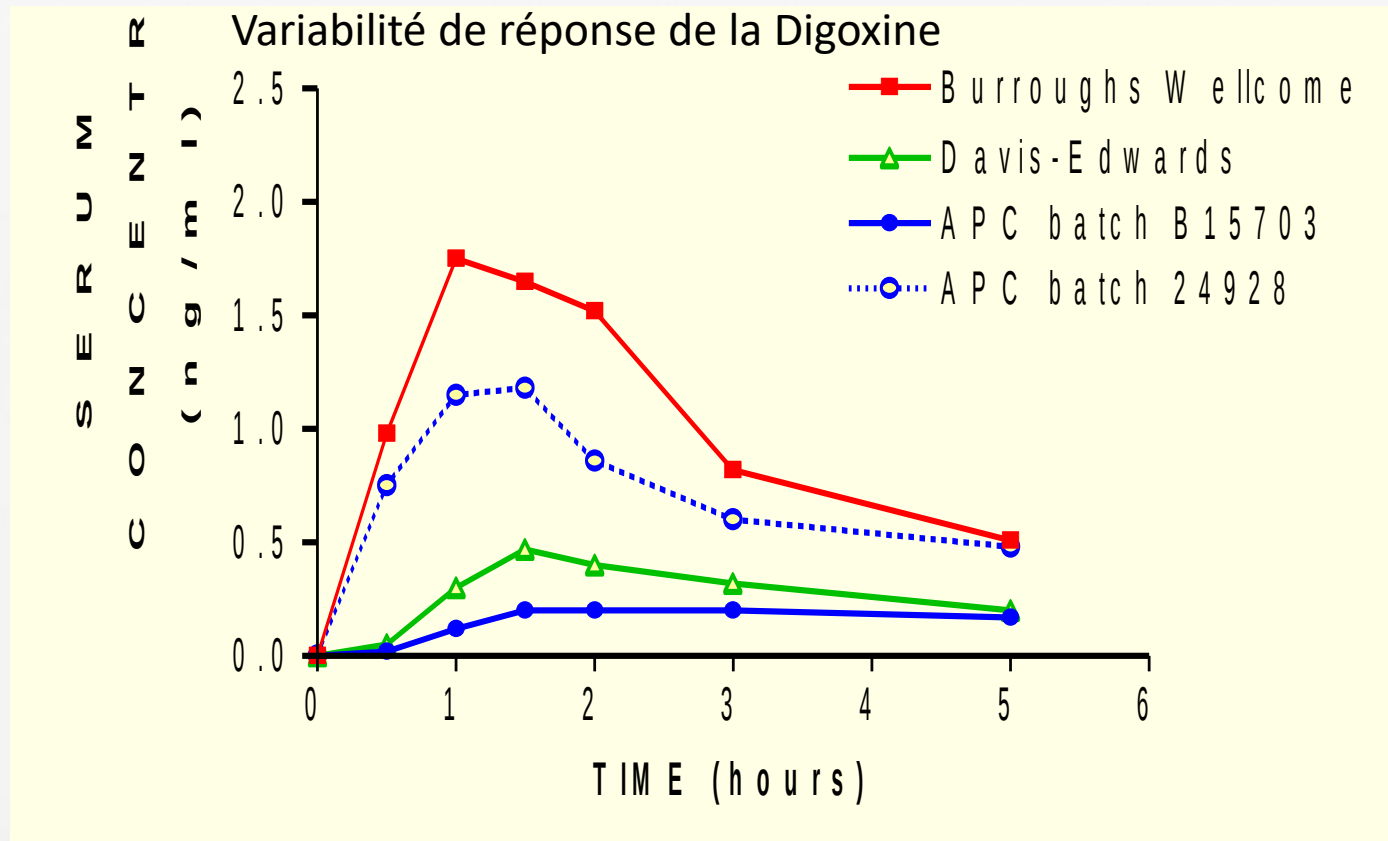
Hôtel El Mouradi le 6 Avril 2019

Introduction

- Les Médicaments génériques sont des options importantes pour un meilleur accès aux soins de santé
- Divers pays et communautés du monde ainsi que des organisations comme l'OMS disposent des **autorités de réglementation et des directives** en matière d'approbation de la commercialisation de médicaments génériques et plus précisément **du volet de la bioéquivalence**

Qu'en est-il de la Tunisie ?

Pourquoi une étude de Bioéquivalence ?



Lindenbaum et al.: Variation in the biologic availability of digoxin from four preparations. *New Engl. J. Med.* 1344-1347, 1971 1971.

Pourquoi une étude de Bioéquivalence ?

- Définition Tunisienne d'un Médicament générique :
- ***Loi n ° 2008-32 du 13 mai 2008 modifiant et complétant la loi 73-55 :***
 - « *La spécialité générique s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* »

Pourquoi le retard dans la réglementation ?

- «BE en général sur **des volontaires sains** (quelques exceptions pour des médicaments anticancéreux) afin d'éliminer les variabilités autres que celles de la formulation »

*Arrêté du ministre de la santé tunisienne du 13 janvier 2015 réglementant l'expérimentation médicale des médicaments sur **les volontaires sains***

Etat des lieux

Avant Décembre 2015 : *(Absence de texte réglementaire)*

- Bioéquivalence exigée pour

Médicaments de fabrication étrangère

Médicaments de fabrication locale :

- Immunosuppresseurs (Ciclosporine, Tacrolimus, ...)
- Médicaments à marge thérapeutique étroite

Pour les autres Médicaments : *Emission d'une RESERVE par le LNCM*

(Exemple : Ibuprofène, Atorvastatine...)

Etat des lieux

Après Décembre 2015 : *(Apparition du nouveau règlement intérieur du comité technique)*

- Bioéquivalence exigée pour :

Médicaments de fabrication étrangère

Médicaments de fabrication locale :

- Immunosuppresseurs, Médicaments à marge thérapeutique étroite

NEW

- A partir du 1^{er} générique d'un produit de référence
- Médicaments à libération prolongée LP

Réglementation nationale

Ministère de la Santé

Direction de la Pharmacie et du Médicament



GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A
USAGE HUMAIN

Date de publication : 12 Janvier 2018

Date de révision : 12 Novembre 2018

Réglementation nationale (Guide)

- Publication du guide de bioéquivalence sur le site de la DPM le **12 janvier 2018**
- Date de mise en application : **le 1^{er} janvier 2020 pour les nouvelles AMM à l'exception** des médicaments faisant déjà l'objet de l'exigence de bioéquivalence (immunosuppresseurs, marge thérapeutique étroite, **premier générique et génériques qui en suivent**)

Réglementation nationale (Guide)

- **Champs d'application :**
 - Médicaments chimiques à libération immédiate avec action systémique
 - Cirières d'exonération
 - Dosages supplémentaires
 - Système BCS
 - *Médicaments à libération modifiée non concernés par le guide*

Réglementation nationale (Guide)

- **Cas où les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires selon la forme pharmaceutique**
(Préparations parentérales, solutions pour usage oral, médicaments à usage topique...)
 - Attention à la composition en excipients « Concentrations comparables » ou « excipients qui n'influent pas la biodisponibilité »
 - Spécialités disposant d'une étude de bioéquivalence et faisant l'objet d'un contrat de fabrication sous licence

Réglementation nationale (Guide)

- Cas où les études de bioéquivalence sont nécessaires selon la forme pharmaceutique
 - Médicaments à libération immédiate par voie orale avec action systémique
 - Médicaments à action systémique autres la voie orale et parentérale (dispositifs transdermiques, suppositoires, gels et implants ..)
 - Médicaments à libération modifiée et à action systémique

Réglementation nationale (Guide)

- **Exonération des études in vivo « Biowaiver » sur la base du BCS** (*« Biopharmaceutics Classification System »*)
 - **Classe I** (Solubilité élevée – Perméabilité élevée)
 - **Classe III** (Solubilité élevée – Perméabilité faible)
 - **SA non à marge thérapeutique étroite**
 - Attention *pour les excipients qui affectent la motilité gastro-intestinale* pour **la classe I** (*« Qualitativement identiques et quantitativement similaires »*)
 - Attention *pour tous les excipients* pour **la classe III** (*« identiques qualitativement et comparables quantitativement »*)

Réglementation nationale (Guide)

- **Test de dissolution comparative in vitro**
 - **Conditions opératoires** : 12 unités par lot, appareillage et agitation (100 rpm « A panier » et 50 rpm « A palettes »), milieu de dissolution (pH à 1,2 / 4,5 / 6,8), volume et température du milieu (≤ 900 ml à 37°C), pas de surfactant..
 - **Critères d'acceptation**
 - Dissolution très rapide (**> 85 % en 15 min**)) **pour Classe 3**
 - Test statistique de comparaison (F2) pour dissolution rapide (**> 85 % en 30 min**)) **pour Classe 1**
 - Pour plus de détails : Annexes 1 et 3 du guideline CPMP 2010

Réglementation nationale (Guide)

- **Soumission de dossier d'éligibilité d'exonération BCS :**
 - Classification BCS par le demandeur selon données bibliographiques ou expérimentales
 - Discussion sur l'influence des excipients du générique sur la biodisponibilité
 - Etudes de dissolution comparatives entre générique et produit de référence

Réglementation nationale (Guide)

- **Autres cas d'exonération « Biowaiver » :**
 - **Dosages supplémentaires en cas de :**
 - Formulations proportionnelles
 - Fabrication sur le même site et selon le même procédé de fabrication
 - **Pharmacocinétique linéaire ?**
 - Pour un Médicament avec une étude de bioéquivalence avec un dosage
 - Pour un Médicament ayant une AMM ?
 - **Extension de présentation d'un médicament ayant une AMM**
 - **Certains cas de modifications d'AMM**

Réglementation nationale (Guide)

- **Exigences sur l'étude de bioéquivalence (conception, conduite, évaluation)**
 - Dans le module 5 du CTD
 - Guideline **ICH M4** : « Organisation of The Common Technical Document For The Registration of Pharmaceuticals For Human (M4E) »
 - **Guideline EMA CPMP 2010** comme référence

Réglementation nationale (Guide)

- **Rapport de l'étude**
 - En conformité avec la **directive ICH E3 : « Structure and Content of Clinical Study Reports »** et signé par l'investigateur principal de l'étude
 - Doit respecter le **plan donné en annexe**

Réglementation nationale (Guide)

- **Cas des variations post-AMM :**
 - Changements ayant un impact sur la biodisponibilité
 - Variations majeures (impact sur la Qualité, Sécurité et/ou Efficacité)
 - Fait référence aux **SUPAC** de la **FDA** (« Scale-Up and Post-Approval changes »)

Réglementation nationale (Guide)

- Cas des variations post-AMM :
 - Fait référence aux **SUPAC**

b. Dissolution Documentation

Case B dissolution profile as described in Section III.B.2.b.

c. *In Vivo* Bioequivalence Documentation

Full bioequivalence study. The bioequivalence study may be waived with an acceptable *in vivo/in vitro* correlation has been verified.

3. Filing Documentation

Prior approval supplement (all information including accelerated stability data); annual report (long-term stability data).

IV. SITE CHANGES

Site changes consist of changes in location of the site of manufacture for both company-owned and contract manufacturing facilities and do not include any scale-up changes, changes in manufacturing (including process and/or equipment), or changes in components or composition. Scale-up is addressed in Section V of this guidance. New manufacturing locations should have a satisfactory current Good Manufacturing Practice (CGMP) inspection.

A. Level 1 Changes

1. Definition of Level

Level 1 changes consist of site changes within a single facility where the same equipment, standard operating procedures (SOP's), environmental conditions (e.g., temperature and humidity) and controls, and personnel common to both manufacturing sites are used, and where no changes are made

Réglementation nationale (Guide)

- **Annexe : Plan du rapport de bioéquivalence :**

Annexe : Plan du rapport de bioéquivalence

1. Informations générales sur l'étude

- Conception
- Type.
- Synopsis (résumé).

2. Informations sur le fabricant

- Désignation.
- Coordonnées.
- Site de fabrication.

3. Informations sur les produits

- Produit test (générique)
- Produit de référence (princeps):

Désignations, Dosages,

Formes, Dates de fabrication et péremption,

Numéros de lot, Taille du lot (produit testé).

Les certificats d'analyse des différents lots de produits utilisés dans l'étude.

Une déclaration signée par le demandeur d'AMM attestant l'identité du médicament testé à celui présenté pour enregistrement sur le plan composition (qualitative et quantitative) et méthode de fabrication

4. Informations sur les investigateurs

- Investigateur principal
- Tous les acteurs principaux de chaque partie de l'étude : Clinique, bio-analytique, pharmacocinétique et statistique.

Nom.

Coordonnées.

Curriculum vitae.

Réglementation nationale (Guide)

- **Annexe : Plan du rapport de bioéquivalence :**

5. Renseignements sur le lieu de déroulement

Désignation

Coordonnées

Pays

6. Documents réglementaires :

- L'approbation des autorités compétentes de l'étude le cas échéant;
- Le certificat d'accréditation/ licence d'autorisation du lieu d'investigation délivré(e) par les autorités de son pays ;
- Contrat d'assurance des volontaires.

7. Documents éthiques

- Approbation du comité d'éthique / comité de protection des personnes.
- Le formulaire de consentement éclairé en Anglais ou Français et en Arabe (répondant aux exigences décrites au niveau de l'Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du formulaire du consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine)

8. Les résultats des tests in vitro de dissolution

9. Partie clinique

Réglementation nationale (Guide)

- **Annexe : Plan du rapport de bioéquivalence :**

Protocole détaillé :

- Informations sur la population d'étude : données démographiques (âge, sexe, taille, poids, IMC), caractéristiques, choix de sujets...etc.
- Information sur le nombre des sujets : justification par rapport à la puissance de l'essai.
- Sorties de l'essai : justification.
- Informations sur les modalités d'administration et de prélèvement : Conditions d'administration, nature, nombre, profil de prélèvements.

10. Partie bio-analytique

- Rapport de validation.
- Méthode détaillée
- Chromatogrammes d'au moins 20% des sujets

11. Partie pharmacocinétique

- Courbes concentrations individuelles en fonction du temps.
- Courbes moyennes en fonction du temps.
- Paramètres pharmacocinétiques.
- Valeurs log transformées.
- Ratios.

12. Partie statistique

- Méthodes utilisées
- Intervalles de confiance
- Analyse des effets pour chaque paramètre avec leur conclusion (significatif ou non).

13. Rapport de Pharmacovigilance

Les événements indésirables graves

14. Conclusion

- Demande de compléments d'information.
- Expertise (inspection). Rejet du dossier.

Questions et perspectives

- Autorité prête pour la mise en application de ces exigences en 2020 (disponibilité de CRO, logistique et moyens, nombre d'experts..) ???
- Qu'en est-il des produits déjà sur le marché sans bioéquivalence ?
- A quand l'apparition du règlement dans un arrêté ?
- Nécessité d'actualisation du guide selon les recommandations du guideline ICH M9 en ce qui concerne les taux de similarité entre excipients dans le cadre du « Biowaiver BCS »
- La réglementation nationale des études de bioéquivalence **est à son début**; Sa mise en place devra être **continue** et **de façon progressive**. **Une interaction positive Autorité/Industrie** pharmaceutique est primordiale pour le succès d'une telle démarche
- **Pourquoi pas une HARMONISATION maghrébine des textes ?**



Merci pour votre Attention