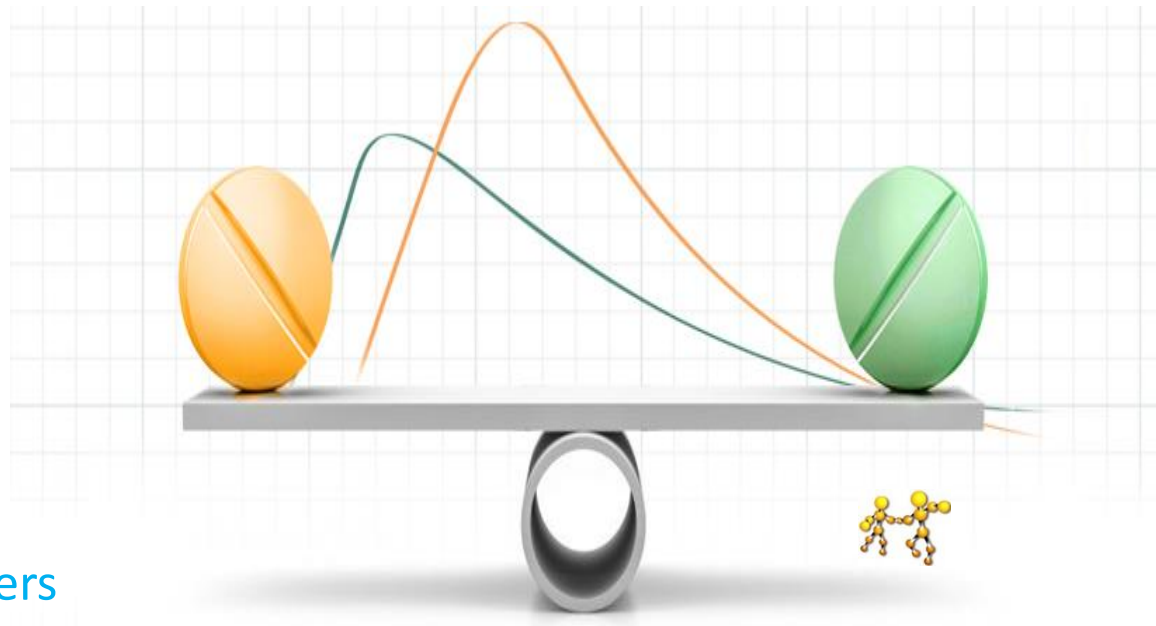


Expérience Tunisienne: Aspect Pratique

Dr Lobna AYADI
Médecin Pharmacologue

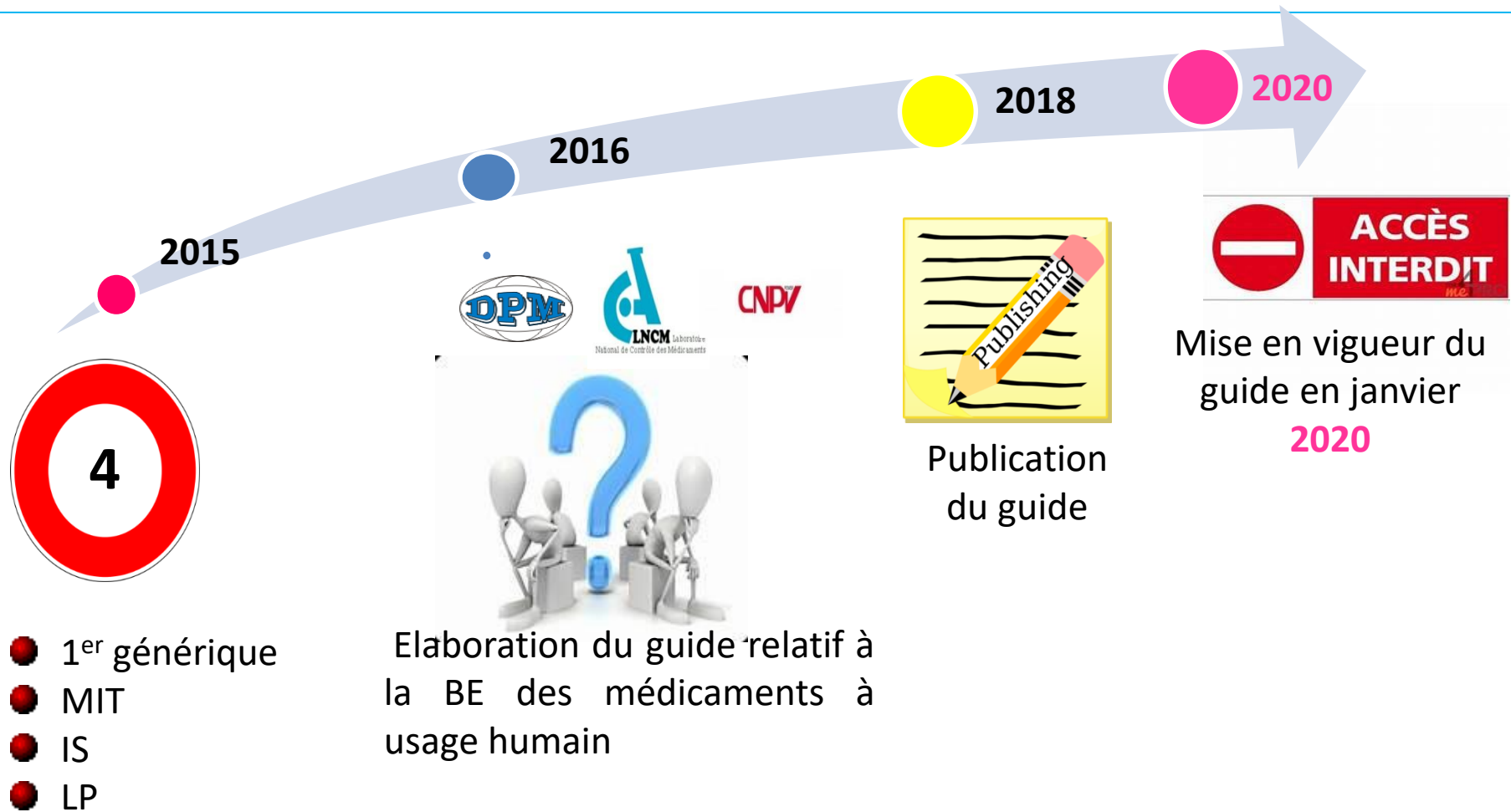
Service d'évaluation des dossiers
d'AMM (LNCM)



INTRODUCTION

- L'étude de bioéquivalence (BE) est un document essentiel pour tout dossier d'AMM d'un médicament générique quand elle est exigible.
- **En Tunisie**, le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments est l'autorité compétente chargée, par le ministère de la santé publique, d'évaluer les études de BE.

PRÉAMBULE



Historique de l'Exigences des études de bioéquivalence en TUNISIE

INTRODUCTION

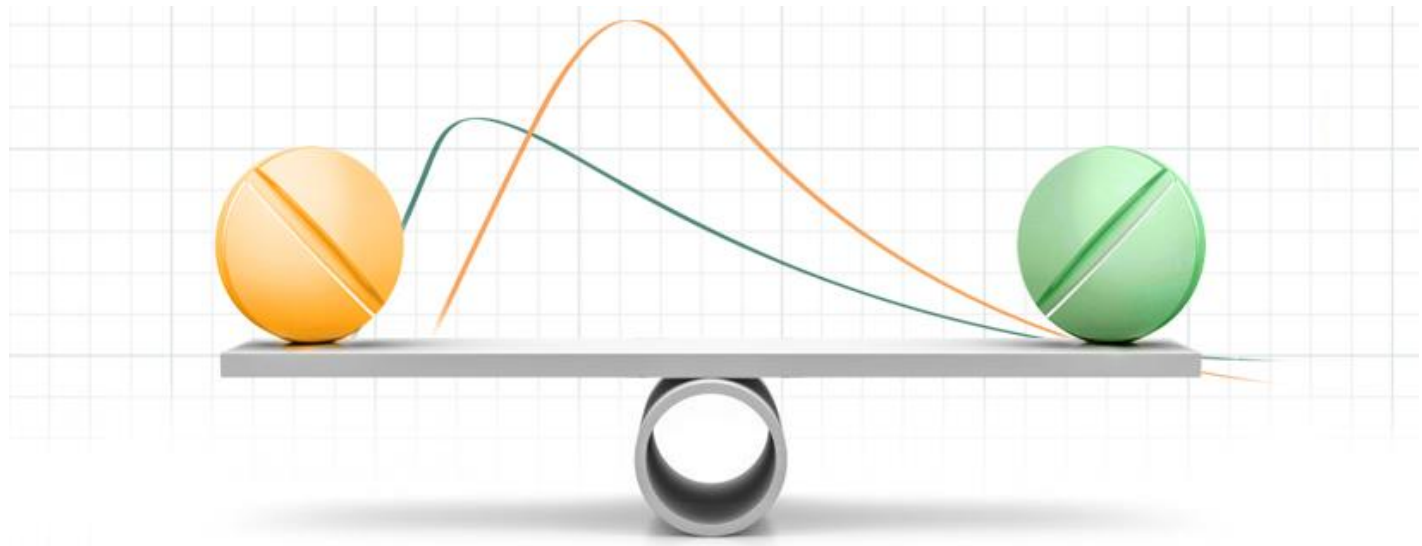


Estimer la **fréquence** des études de BE déposées lors des nouvelles demandes d'AMM.



*Notre travail a été effectué sur les rapports d'évaluation pharmaceutiques émis durant les deux dernières années **2017 – 2018**.*

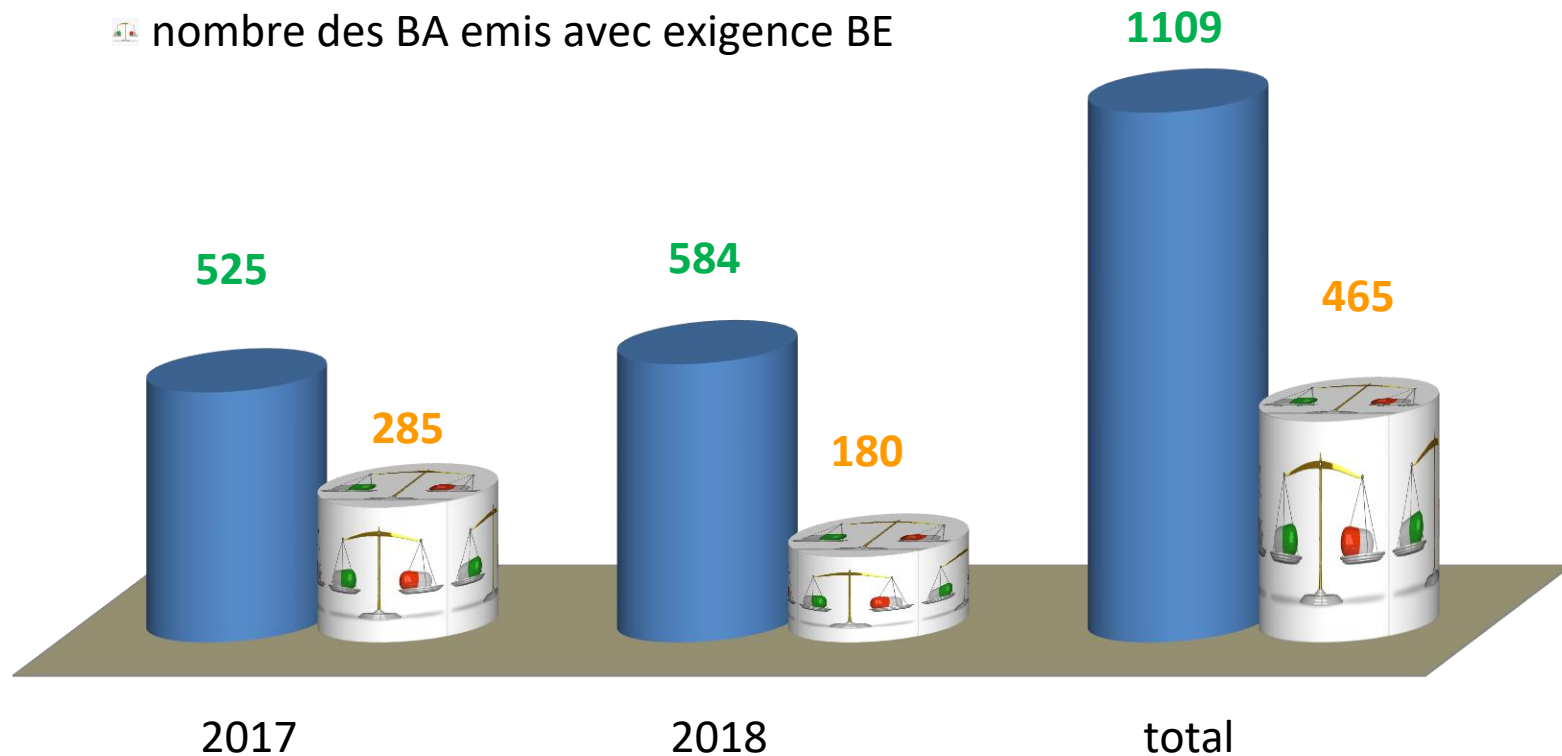
RÉSULTATS



RÉSULTATS

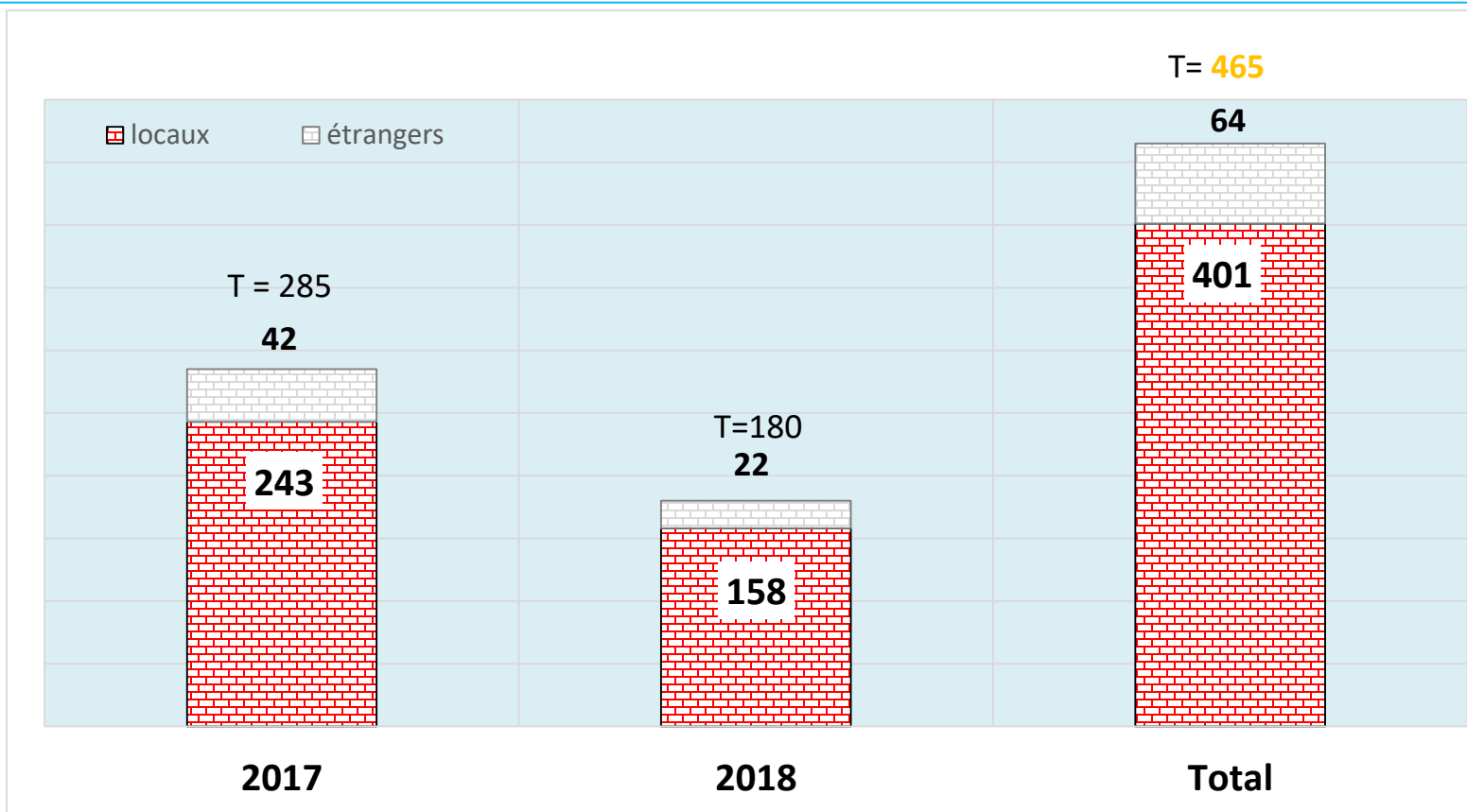
■ nombre total des BA emis

🏠 nombre des BA emis avec exigence BE



NOMBRE TOTAL DES RAPPORTS D'ÉVALUATION PHARMACEUTIQUES(BA) ÉMIS EN 2017-2018

RÉSULTATS



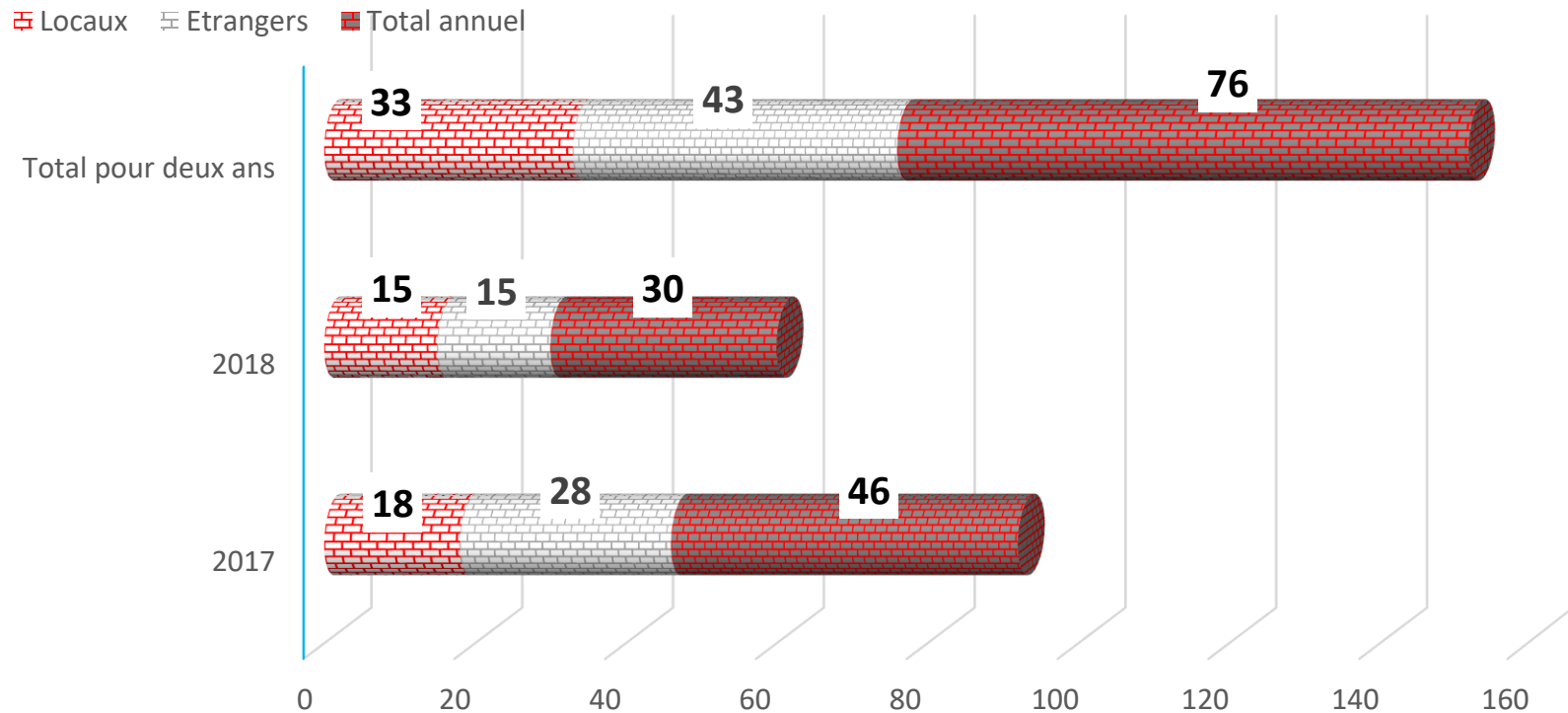
Répartition des rapports d'évaluation pharmaceutiques émis en (2017-2018) avec exigence des études de BE selon leurs origines

RÉSULTATS

En (2017-2018), ~ **90%** des rapports d'évaluation pharmaceutiques émis avec exigence des études de BE sont d'origine locale.



RÉSULTATS



Nombre de dossiers traités, ayant nécessité une étude de BE in vivo et qui a été fournie par le demandeur (2017-2018)

RÉSULTATS

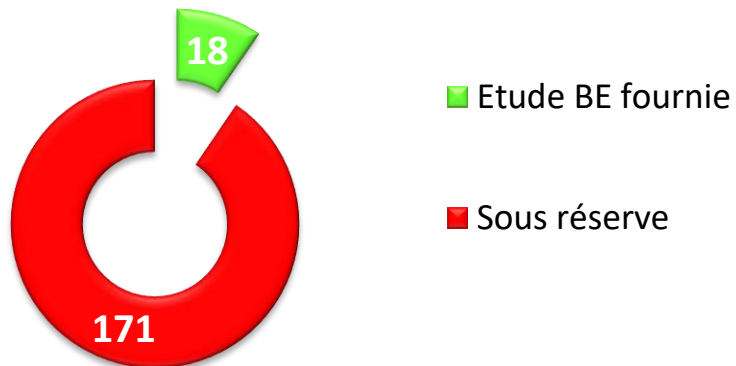
Pourcentage des études de BE in vivo par rapport au nombre des études de BE exigées

	2017	2018
Génériques tunisiens	7%	9%
Génériques étrangers	66%	68%

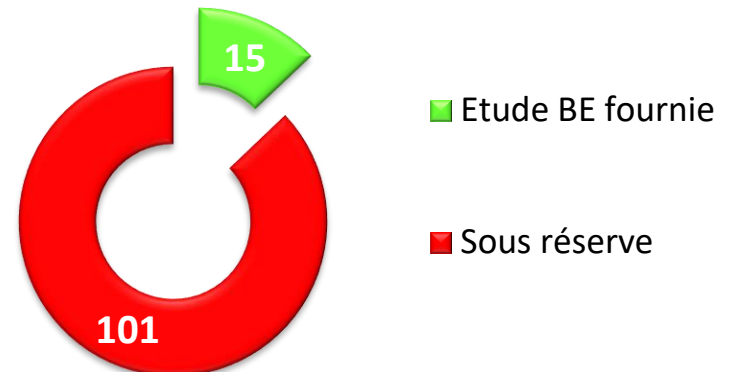


RÉSULTATS

Année 2017: 189 /243 dossiers



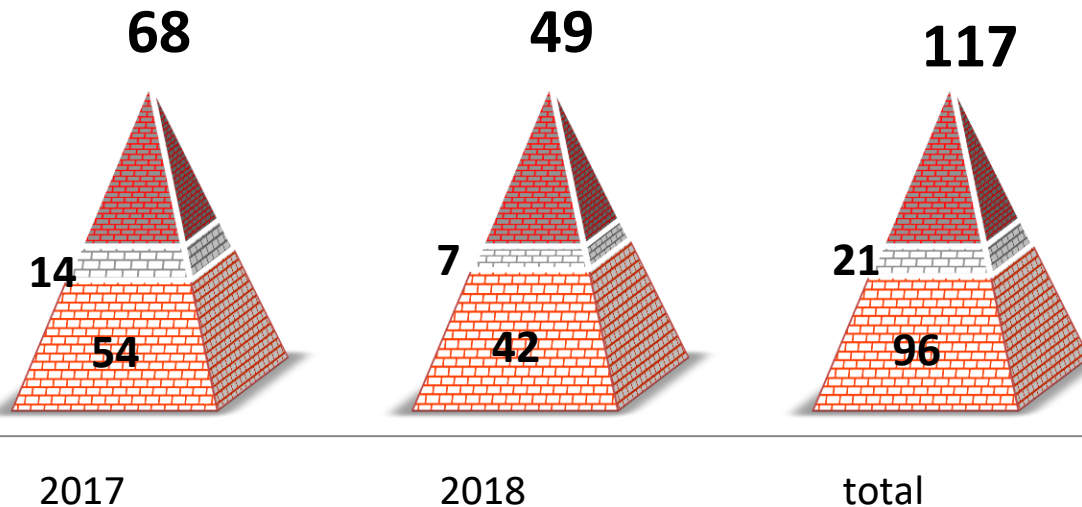
Année 2018 : 116/158 dossiers



Nombre de dossiers locaux traités ayant nécessité une étude de BE (2017-2018)

RÉSULTATS

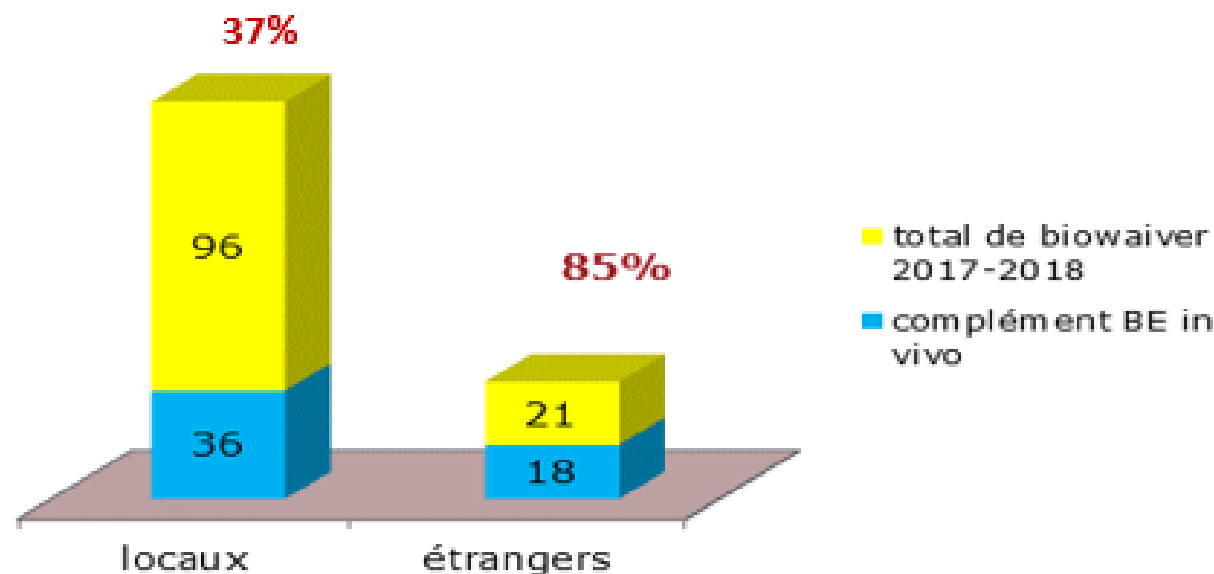
■ locaux ■ étrangers ■ total



	2017	2018
Génériques tunisiens	22%	26%
Génériques étrangers	33%	31%

Nombre de dossiers traités ayant nécessité une étude de « Biowaiver » (en complément des études de BE in vivo pour d'autres dosages ou **Exonération)**

RÉSULTATS

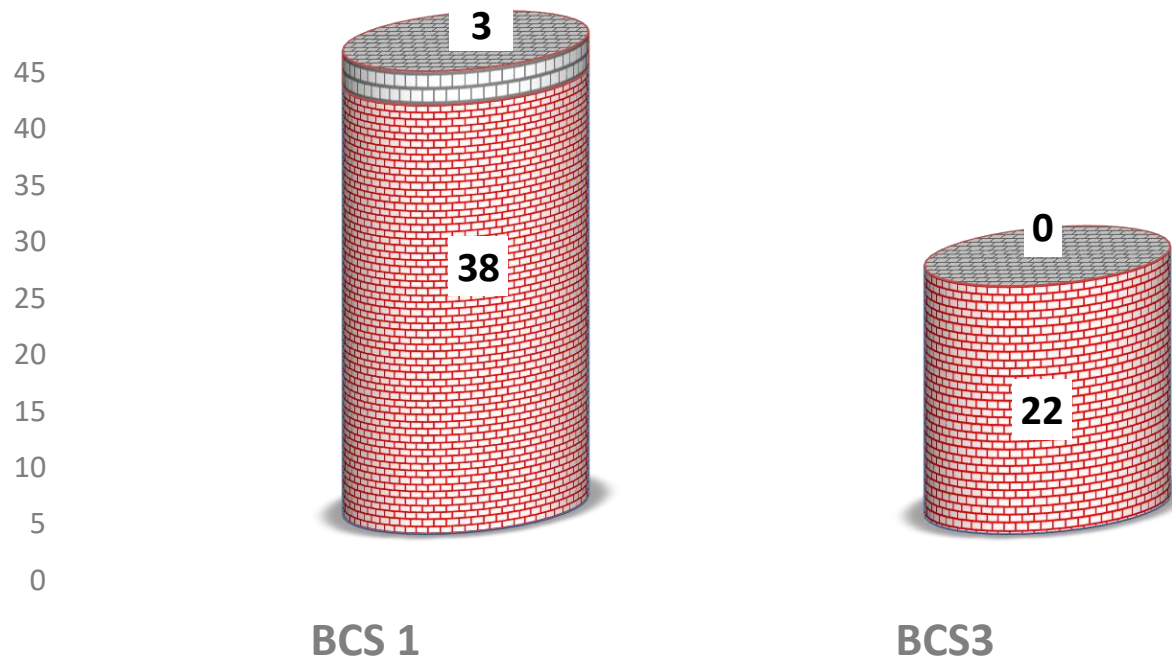


- ◆ Etrangers → Majorité pour démontrer la bioéquivalence des autres dosages
- ◆ Locaux → ~63% → Demande d'exonération en se basant sur la BCS
Alternative moins couteuse et moins contraignante

Nombre de dossiers traités ayant nécessité une étude de « Biowaiver » dans le cadre d'un *complément* des études de BE in vivo (différents dosages)

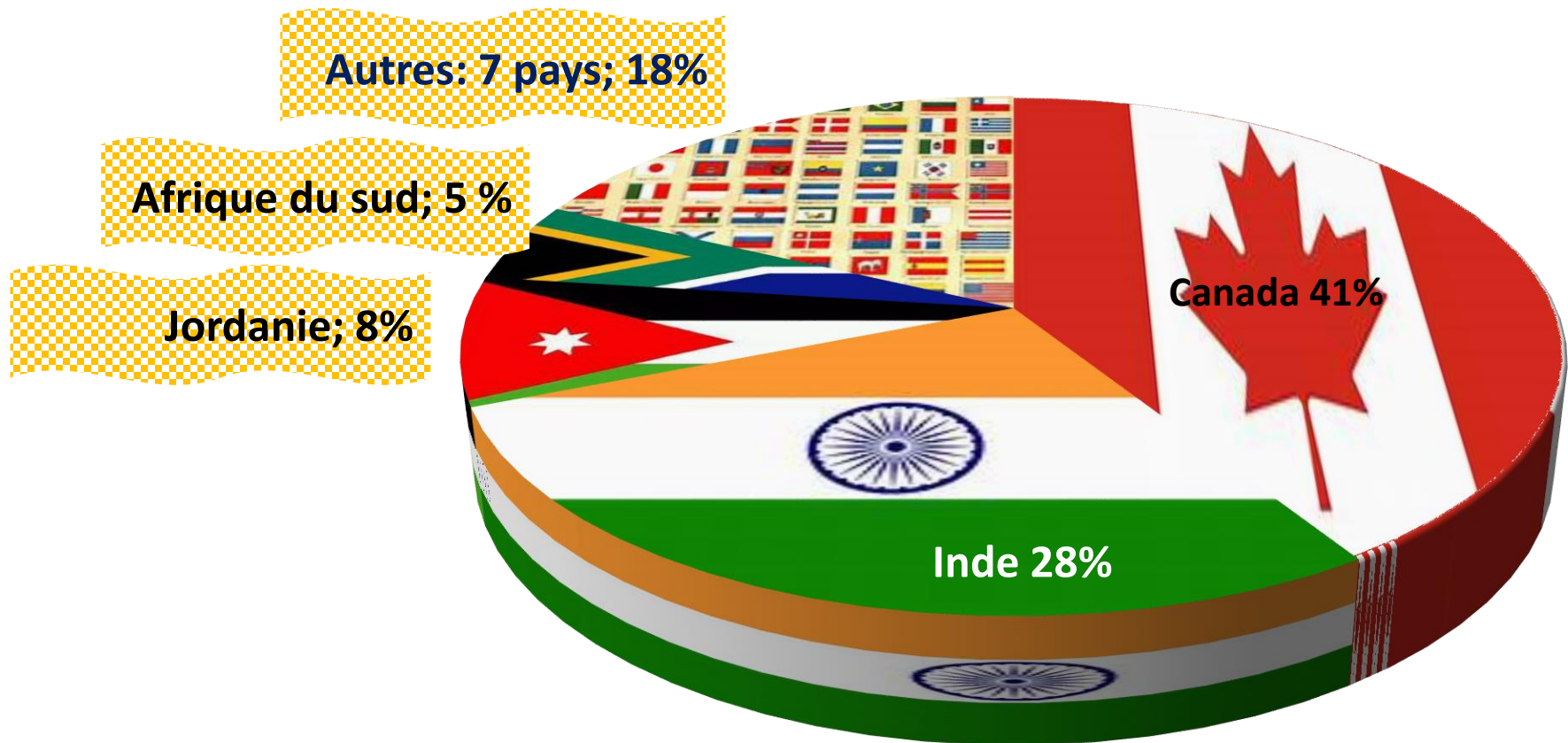
RÉSULTATS

▣ Locaux ▣ Etrangers



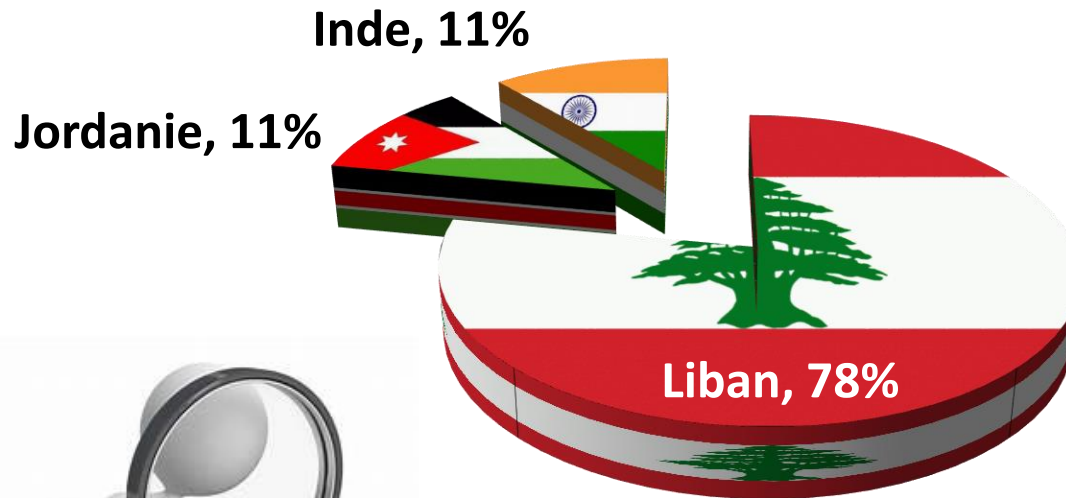
Répartition du Nombre de dossiers traités ayant nécessité une étude de « Biowaiver » dans le cadre d'une **demande d'exonération** en fonction de la classification BCS

RÉSULTATS



Répartition des centres de bioéquivalence selon leurs origines (les génériques étrangers)

RÉSULTATS



- 
- Inspection des CRO
- 
- Liste des centres agréés

Répartition des centres de bioéquivalence selon leurs origines (les génériques tunisiens)

RÉSULTATS

Concept:

- Conduite conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et conformément aux directives de l'EMA « Guideline On the Investigation Of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr »,

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
 - Randomisée, à jeun, en plan croisé, à dose unique avec deux périodes et deux séquences Sur des volontaires sains ,
 - Nombre de participants a varié de 12-69
 - Sexe: féminin et masculin (avec parfois un recrutement **préférentiel du sexe masculin pour des raisons culturelles ou afin d'éviter d'éventuelles interférences hormonales**),
 - La période d'imprégnation (wash out) a varié de 7 -28 jours,
 - Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis,
 - La chronologie des prélèvements sanguins ainsi que le traitement des échantillons ont été bien établis.
- 
- U.S. FOOD & DRUG**
ADMINISTRATION

Analyse des données des études de bioéquivalence in vivo

RÉSULTATS

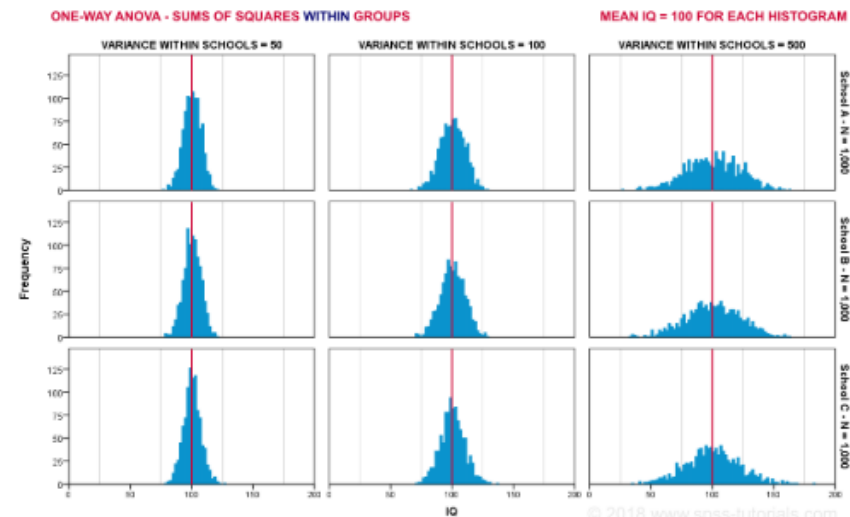
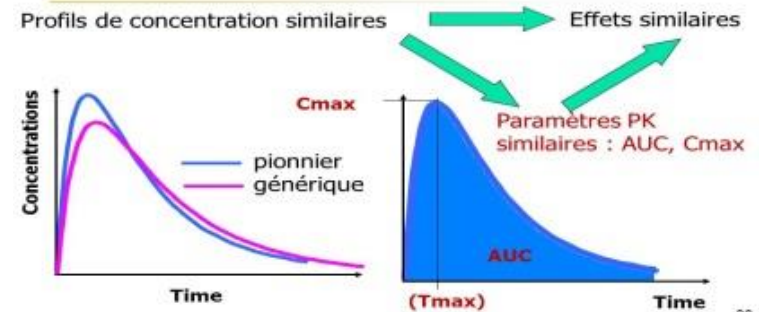
Méthodes bioanalytiques:

- Bien décrites et bien validées pour le dosage du principe actif (ou le métabolite actif)

Analyse bio statistique

- Les principaux paramètres pharmacocinétiques étudiés : C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, et T_{max} ,
- Test ANOVA,
- Limites d'acceptabilité pour l'intervalle de confiance à 90% du ratio des moyennes géométriques des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) ont été inclus (80-125%).

Le concept de bioéquivalence



CONCLUSION & PERSPECTIVES

- 2018- 2020: période transitoire
- 2020 : prévoir un nombre croissant des études de BE



- Création d'une unité dédiée pour l'évaluation des études de BE Incluant une équipe multidisciplinaire (pharmacocinétique, statistique, bio-analytique)
- Mettre en place:
 - ✓ un programme spécifique d'inspection des CRO,
 - ✓ Possibilité d'un échange avec les autorités étrangères concernant les résultats des inspections des différentes CRO.



Merci de votre attention.