



**Congrès International du Laboratoire
National de Contrôle des Médicament**

Bioéquivalence : Evolution de la réglementation tunisienne et opportunité pour l'industrie Nationale

**Myriam Razgallah Khrouf, Pharm D,
Pr AG en pharmacologie
Direction de la Pharmacie et du
Médicament**

5 et 6 Avril 2019.

Tunisie : Loi 2008-32 modifiant et complétant la loi n° 73-55 du 3 août 1973.

« Définition d'un médicament générique

-la même composition en substance active que la référence

-la même forme pharmaceutique que la référence

*-**la bioéquivalence** avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. »*

Etude de Bioéquivalence

- Essai clinique phase I
- Bonne pratiques cliniques
- Responsabilité du promoteurs !!! (Audit des CRO)

Arrêté du ministre de la santé du 1^{er} juin 2015, portant approbation de la modification et du complément du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001.)

Chapitre 3 : Conditions relatives aux essais cliniques:

Article 10 : Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques signataires du présent cahier s'engagent à respecter les règles éthiques et d'expérimentation prévues par les textes législatifs et réglementaires indiqués



01 December 2014
INS/GCP/46309/2012
Compliance and Inspections

**Classification and analysis of the GCP inspection findings
of GCP inspections conducted at the request of the CHMP**
(Inspection reports to EMA 2000-2012)



Contexte réglementaire : AVANT 2014-2015

- ❑ **Décret** n°90-1401 du 3 septembre **1990**, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des **médicaments** destinés à la médecine humaine :
- ❑ **Décret** n°2001-1076 du 14 mai **2001** portant modification du décret n°90-1401



LES SUJETS SAINS

FEMMES ENCEINTES

LES MINEURS (sauf dérogation)

Non adhésion des industriels locaux

Etude de Bioéquivalence menée à l'étranger
(Jordanie, Inde...)



**Règlement intérieur du Comité Technique des
Spécialités Pharmaceutiques**

Date du rapport : Décembre 2015

Annexe 3

Les **études de bioéquivalence** sont actuellement exigées pour :

- Les formes à libération prolongée (LP). Il est à noter que lorsque le procédé de fabrication, d'une spécialité à LP fabriquée localement, se limite à une mise en gélule ou à une compression d'un vrac qui présente des propriétés de LP, l'étude de bioéquivalence d'une autre spécialité fabriquée à partir du même vrac peut être acceptée.
- Les médicaments à marge thérapeutique étroite
- Les médicaments immunosuppresseurs
- Les spécialités qui correspondent à un premier générique (le cas échéant une étude justifiant l'exonération des études de bioéquivalence est à fournir)

Il est à noter que le CTSP reste souverain pour exiger les études de bioéquivalence lorsqu'il le juge nécessaire.

**ETUDES DE BIOEQUIVALENCE exigées pour les médicaments
MTE et LP ainsi que pour les premiers génériques**

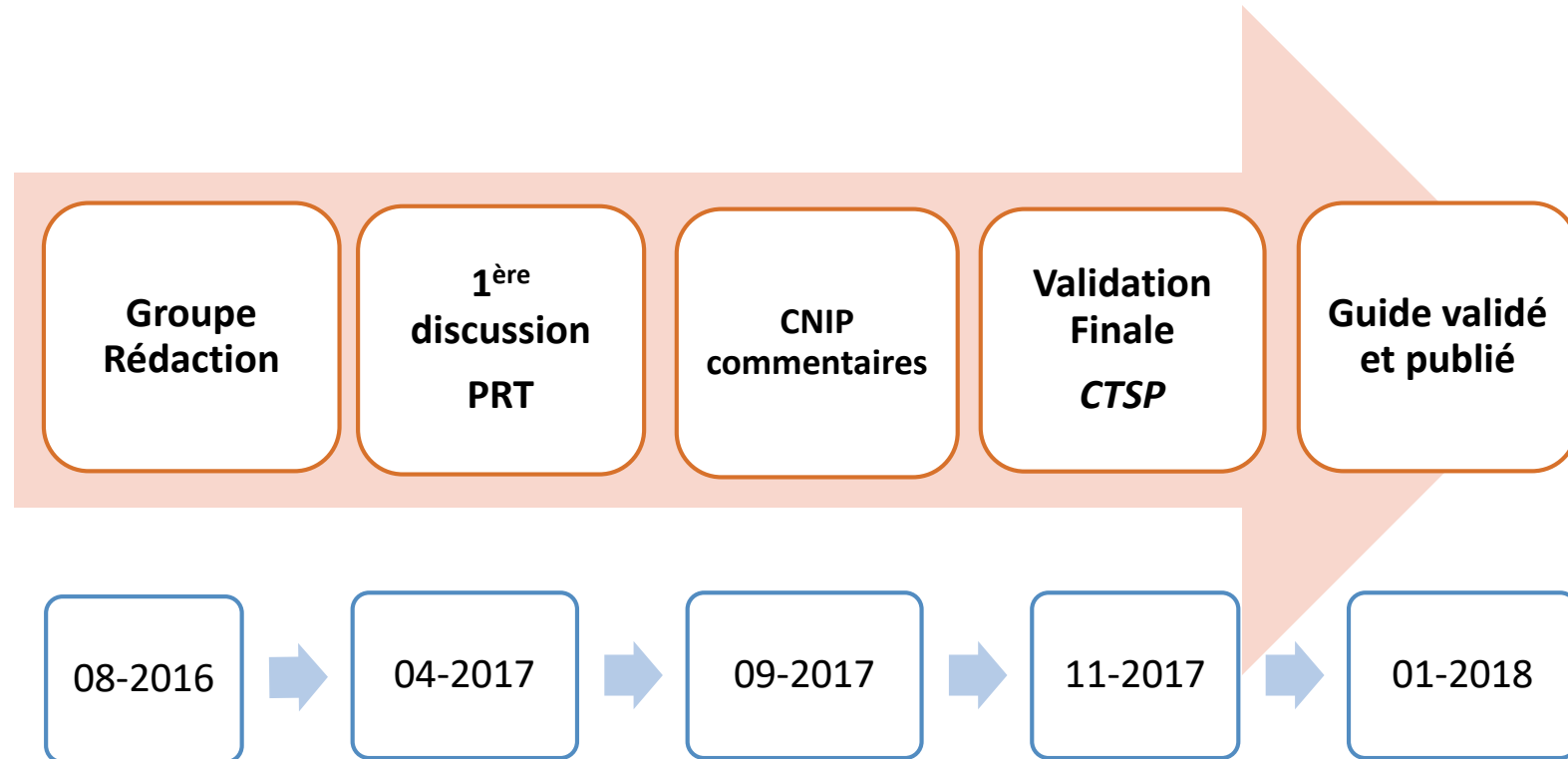
Groupe de travail

- le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques : recommandation pour l'élaboration d'un guide

Préparé par un groupe de travail:

- *DPM*
- *LNCM*
- *CNPV*
- *Pharmacologue*

Guide relatif à la bioéquivalence



Guide relatif à la bioéquivalence

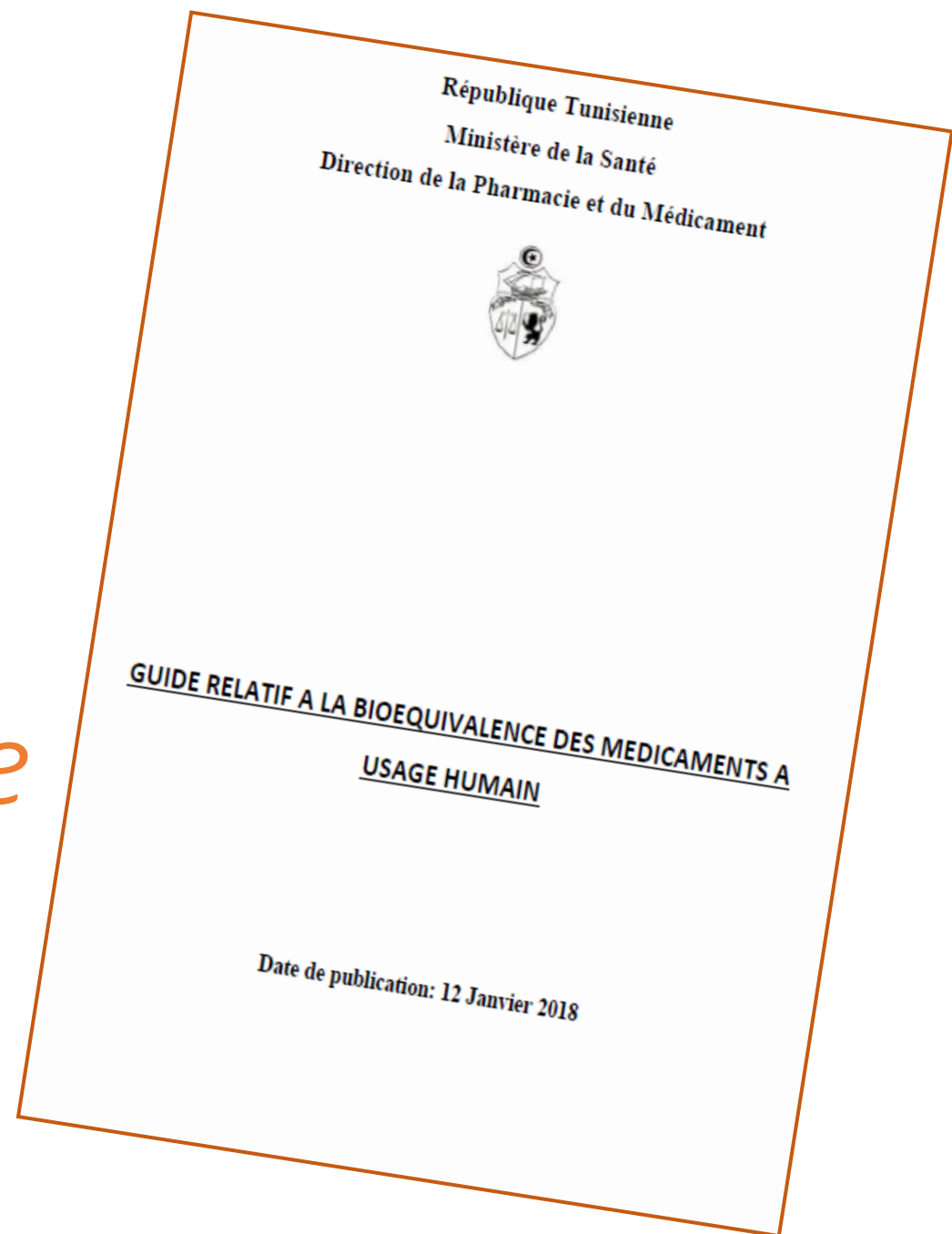


Table des matières du guide

INTRODUCTION

1.1. Contexte

1.2. Cadre législatif et normatif

2. DÉFINITIONS

3. CHAMP ET DÉLAI D'APPLICATION DU GUIDE

4. CAS OÙ LES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE NE SONT PAS NÉCESSAIRES

5. CAS OÙ LES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE SONT NÉCESSAIRES

6. EXONÉRATION DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

6.1 Exonération des études de bioéquivalence basée sur le système de la classification biopharmaceutique

6.1.1. Contexte

6.1.2. Les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS)

6.1.3. Les études de la dissolution *in vitro*

6.1.4. Soumission du dossier d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS

6.2 Autres cas d'exonération des études de biodisponibilité

7. EXIGENCES SUR LES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE

7.1. Conception, conduite et évaluation des études bioéquivalence

7.2. Test de dissolution *in vitro*

7.3. Rapport de l'étude

7.4. Cas des variations Post –AMM

8. BASES LÉGALES ET DOCUMENTS CONNEXES

Références adoptées

- *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence* Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/corr – 2010
- *Harmonised Arab Guideline on Bioequivalence of Generic Pharmaceutical Product* final version 03/2014
- *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability : Annex 7 in : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series; N°. 992 – 2015)*

La **Nouvelle** réglementation Tunisienne sur les Essais Cliniques



Dr Myriam RAZGALLAH KHROUF

NEW

Octobre 2014 :

Apparition de « Nouveaux textes »

- **Décret** n° 2014-3657 du 3 octobre **2014**, modifiant et complétant le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990



VOLONTAIRES SAINS
MINEURS (avec justification scientifique)

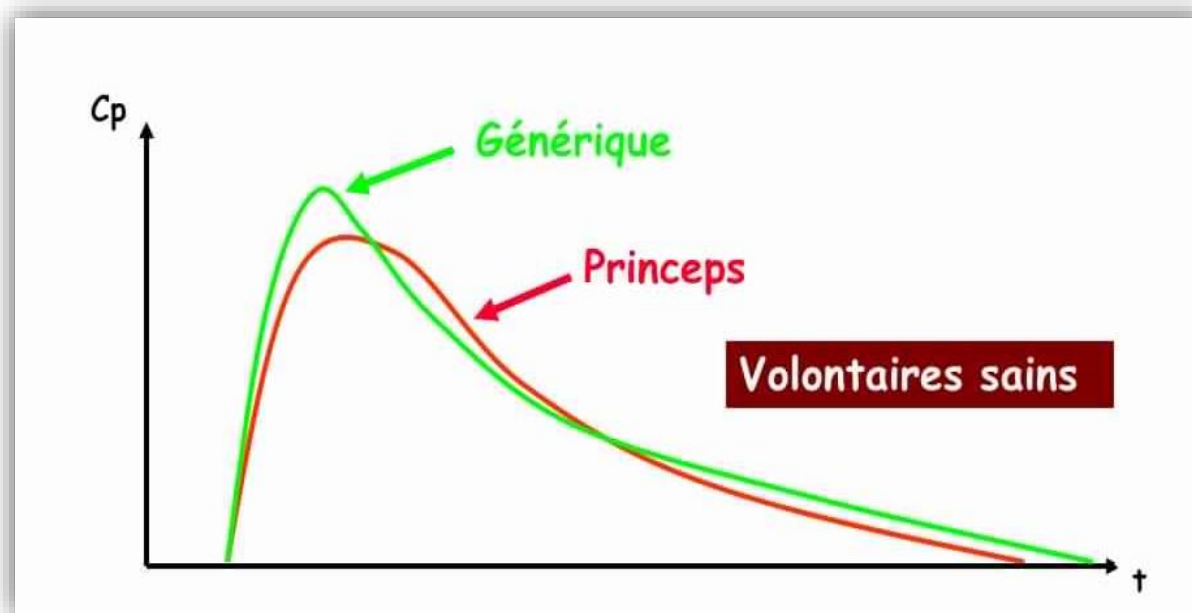


FEMMES ENCEINTES

NEW

Impacts Directs

✓ Etudes de
Bioéquivalence en
Tunisie



1^{er} Centre de Bioéquivalence en Tunisie

- **Janv. 2016:** Dépôt de demande d'agrément du 1^{er} centre de bioéquivalence
- **Avril - Août 2016:** Examen du dossier par plusieurs structures
- **Nov. 2016:** Décision ministérielle pour une visite d'accompagnement au centre de bioéquivalence par une équipe pluridisciplinaire
- **Mars 2017:** Dépôt de la demande d'approbation de la 1^{ère} étude de bioéquivalence
- **Avril 2017 :** Décision d'inspection du centre par une équipe de la DIP+ DIM
- **Nov. 2017:** Réponse aux réserves par le responsable du centre de bioéquivalence à la DPM
- **Déc. 2017:** Rapport d'inspection signé par DIM & DIP: conformité des locaux aux exigences réglementaires en vigueur et de leur adaptation à l'étude de bioéquivalence déposée



30 janv. 2018: Autorisation du 1^{er} centre de bioéquivalence

- **Nov. 2018:** Décision du Ministre de la Santé: Autorisation de la 1^{ère} étude

15 janv. 2019: Démarrage de la 1^{ère} étude de bioéquivalence en Tunisie

- Prochains Centres de Bioequivalence
- CNPV

Enregistrement des volontaires sains dans le fichier spécial des volontaires sains

- Après signature du consentement par le volontaire sain,
- Les investigateurs des études cliniques de phase I ou des études de bioéquivalence doivent enregistrer les volontaires sains dans le fichier national réservé à cet effet sur le site web de la DPM : <http://www.dpm.tn/index.php/essai-clinique/fichier-des-volontaires-sains>
- S'assurer du respect des exigences fixées par la réglementation tunisienne en vigueur: (montant <5x SMIG; âge légal...)

Fichier des volontaires sains

Enregistrement en ligne

1- Accès au site de la DPM

The screenshot displays the website of the DPM (Drug Poison Monitoring) Centre in Tunisia, which is a WHO Collaborating Centre. The header features the DPM Tunisia logo and a navigation menu with the following items: DPM, PHARMACIE, INDUSTRIE, MÉDICAMENT, **ESSAI CLINIQUE**, and CONTRÔLE TECHNIQUE. Below the header, a green banner reads 'FICHIER DES VOLONTAIRES SAINS'. The main content area also has the title 'FICHIER DES VOLONTAIRES SAINS' and a link 'Fichier des volontaires sains [voir détails]' which is circled in red. On the right side, a dropdown menu is open under the 'ESSAI CLINIQUE' tab, listing several options: Réglementation, Procédures, Comptes utilisateurs, Changer mot de passe, Enregistrer un essai clinique, Rendez-vous en ligne, Liste des essais cliniques, **Fichier des volontaires sains** (circled in red), and Retrait. The text 'YOU ARE HERE: H' is partially visible on the right side of the page.

DPM Tunisie
CENTRE COLLABORATEUR OMS

DPM PHARMACIE INDUSTRIE MÉDICAMENT **ESSAI CLINIQUE** CONTRÔLE TECHNIQUE

FICHIER DES VOLONTAIRES SAINS

YOU ARE HERE: H

FICHIER DES VOLONTAIRES SAINS

Fichier des volontaires sains [voir détails]

Réglementation
Procédures
Comptes utilisateurs
Changer mot de passe
Enregistrer un essai clinique
Rendez-vous en ligne
Liste des essais cliniques
Fichier des volontaires sains
Retrait

Démarche suivie par la DPM

- **Participative:** impliquer toutes les parties prenantes
 - Structures du Ministère de la Santé: LNCM, CNPV
 - Industries locales: PRT, CNIP
- **Progressive (en attendant la parution des textes) :**
 1. *commencer par exiger immédiatement les études de bioéquivalence pour:*
 - les médicaments critiques (Les formes à libération prolongée (LP), les médicaments à marge thérapeutique étroite – les immunosuppresseurs
 - Les spécialités qui correspondent à un 1^{er} générique (le cas échéant une étude justifiant l'exonération des études de bioéquivalence est à fournir)
 2. *Date d'application différée pour les autres cas,*

Contexte National

Loi 2008-32

Un Arrêté du Ministre de la Santé fixant les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité (stipulé par la loi 2008-32).

Préparé par la DPM

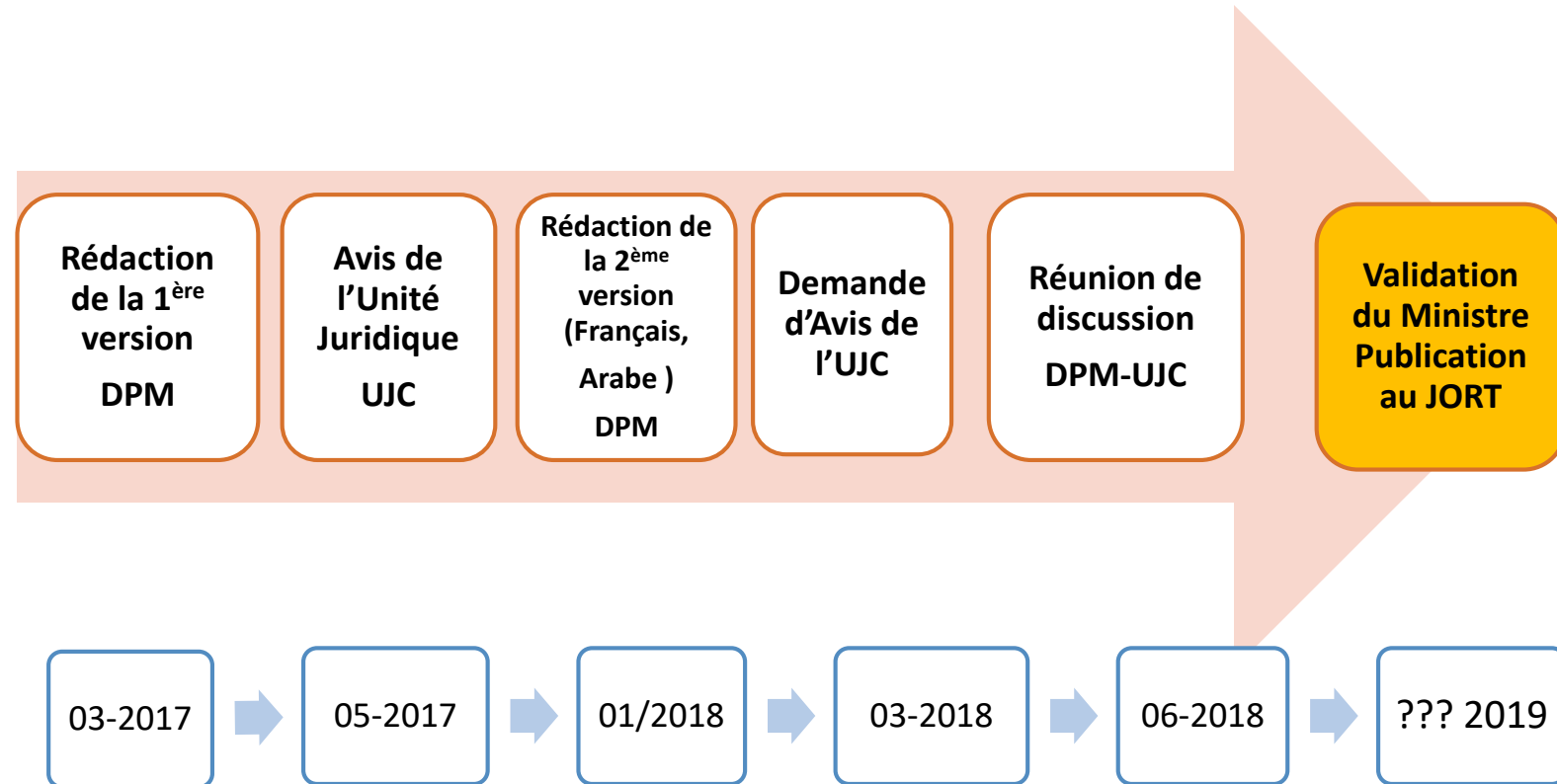
Loi n° 2008-32 du 13 mai 2008, modifiant et complétant la loi n° 73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques (1).

Article 22 (nouveau)

« La spécialité générique s'entend de toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et 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.

Les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par arrêté du ministre de la santé publique.

Arrêté relatif à la dispense des études de bioéquivalence



Arrêté relatif à l'exonération de la bioéquivalence

Arrêté du Ministre de la Santé du relatif aux critères scientifiques de dispense des études de biodisponibilité des médicaments génériques.

Le Ministre de la Santé,

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses telle que modifiée et complétée par la loi 30-2009 du 09 juin 2009 ;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n° 92-75 du 3 Août 1992 et la loi n° 2008-32 du 13 mai 2008 ;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi 99-73 du 26 juillet 1999 ;

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente ;

Vu le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine, ensemble les textes qui l'ont modifié et complété et notamment le décret n° 2014-3657 du 3 octobre 2014 ;

Vu l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 17 Février 1987, fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, ensemble les textes qui l'ont modifié et complété et notamment l'arrêté du 11 novembre 2009 ;

Vu l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 Septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession tel que complété par l'arrêté du 24 août 2017 ;

Vu l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 octobre 2002, fixant la composition et le fonctionnement du comité technique des spécialités pharmaceutiques, en vue de l'autorisation de mise sur le marché, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété et notamment l'arrêté du 24 novembre 2010 ;

Vu l'arrêté du ministre de la santé publique du 18 Novembre 2008, fixant les modalités de la substitution ;

Vu l'arrêté du Ministre de la Santé du 1^{er} juin 2015, portant approbation de la modification et du complément du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001 ;

Arrête

Contexte National

Arrêté du 18 novembre 2008

Arrêté du ministre de la santé publique du 18 novembre 2008, fixant les modalités de la substitution.

Art. 4 - Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire de manière manuscrite sur l'ordonnance médicale le nom de la spécialité délivrée, sa forme pharmaceutique et y appose sa signature, le cachet de la pharmacie et la date de la délivrance.

Le groupe générique s'entend par l'ensemble des spécialités pharmaceutiques d'une même dénomination commune internationale comprenant la spécialité de référence et les spécialités qui en sont des génériques conformément à la réglementation en vigueur.

Art. 5 - Le pharmacien doit se référer à la liste des groupes génériques pour substituer à la spécialité pharmaceutique prescrite l'une des spécialités appartenant au même groupe générique.

La liste des groupes génériques est fixée par décision du ministre de la santé publique et sert de base à la substitution.

Art. 6 - Au sein d'un groupe générique, les spécialités sont substituables les unes aux autres: spécialités de référence et spécialités génériques entre elles.

Liste des groupes génériques

- Procédure initiée depuis janvier 2018
- Groupe de travail au sein de la DPM
- Soumission pour commentaires aux industriels
- Décision du 04/10/2018: liste des groupes génériques pour les DCI commençant par les lettres A, B & C
- Les autres lettres ➔ PRT le **17 Janvier 2019**
- Publication finale Février 2019

Décision

du ministre de la santé du 04 OCT 2018 fixant la liste des groupes génériques servant de base à la substitution

Vu l'arrêté du ministre de l'économie nationale et du ministre de la santé publique du 21 mai 1982, relatif aux prix des produits pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété et notamment l'arrêté du 24 août 2006,

Vu l'arrêté du ministre de la santé publique du 10 septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession, tel que complété par l'arrêté du 24 août 2017,

Vu l'arrêté du ministre de la santé publique du 18 novembre 2008, fixant les modalités de la substitution et notamment son article 5,

Décide :

Article premier : La liste des groupes génériques servant de base à la substitution est fixée à l'annexe jointe à la présente décision qui est publiée sur le site officiel de la direction chargée de la pharmacie et du médicament.

Article 2 : Les spécialités figurant à la liste susmentionnée sont classées par groupe générique.

Pour chaque spécialité, la liste comprend le nom de la spécialité, son dosage et sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que la présence éventuelle d'excipients à effet notoire.

Ministre de la Santé
Imed HAMMAMI

Décision du 04/10/18: Liste des groupes génériques

REPUBLIQUE TUNISIENNE

..*

MINISTERE DE LA SANTE

..*

UNITE DE LA PHARMACIE

ET DU MEDICAMENT

ANNEXE

LISTE DES GROUPES GENERIQUES

Dénomination commune : ACARBOSE

Voie orale

Groupe générique : ACARBOSE 50 mg- comprimé

	Spécialités Pharmaceutiques	Laboratoires	Excipients à effet notoire
R	GLUCOR 50 MG Comprimé B/90	BAYER HEALTHCARE SAS.FRANCE	
G	GLYCARBOSE 50 MG Comprimé B/90	ALLIANCE PHARMA	
G	GLUFIX 50 mg Comprimé B/90	TERIAK	
G	CARBOLESS 50 50 mg Comprimé B/90	TAHA PHARMA	
G	ALPHA-GLUCOFF 50 mg Comprimé B/90	GALPHARMA	
G	DIABICOR 50 MG Comprimé B/90	PHARMAGHREB	

Groupe générique : ACARBOSE 100 mg, comprimé

	Spécialités Pharmaceutiques	Laboratoires	Excipients à effet notoire
R	GLUCOR 100 MG Comprimé B/90	BAYER HEALTHCARE SAS.FRANCE	
G	GLYCARBOSE 100 MG Comprimé sécable B/90	ALLIANCE PHARMA	
G	GLUFIX 100 mg Comprimé B/90	TERIAK	
G	CARBOLESS 100 100 MG Comprimé sécable B/90	TAHA PHARMA	
G	ALPHA-GLUCOFF 100 mg Comprimé B/90	GALPHARMA	
G	DIABICOR 100 MG Comprimé B/90	PHARMAGHREB	

Dénomination commune : ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D')

Voie orale

Groupe générique : ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalent à ACEBUTOLOL 200 mg - comprimé pelliculé

	Spécialités Pharmaceutiques	Laboratoires	Excipients à effet notoire
R	SECTRAL 200 MG Comprimé pelliculé B/20	WINTHROP PHARMA TUNISIE	Amidon de blé/ Lactose
G	CARBUTOL 200 mg Comprimé pelliculé B/30	ADWYA	Amidon de blé/ Lactose
G	TENSIOL 200 mg Comprimé pelliculé B/30	SAIPH	Lactose

Ministre de la Santé
Imed HAMMAMI

Prochaines étapes

- 1. Révision du guide relatif à la bioéquivalence pour:**
 - ✓ Détailler les exigences en termes d'études de bioéquivalence
- 2. Publication de l'arrêté relatif aux critères d'exonération des études de bioéquivalence**
- 3. Etablir un référentiel pour l'agrément des centres de bioéquivalence**

CONCLUSION

Médicaments Générique : Élément Clé de la maîtrise des dépenses de santé

- Bioequivalence : Gage de qualité !!! Standards internationaux
- ➔ rétablir la confiance des prescripteurs
- ➔ EXPORT

**Je vous remercie de
votre attention**

Myriam.khrouf.dpm@gmail.com