

Ministère de la Santé
Sous le patronage de Monsieur le Ministre de la Santé

LNCM Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

Bioéquivalence
Enjeux et Défis

THÈMES

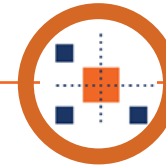
- 1 Nouvelles exigences réglementaires
- 2 Aspects pratiques, éthiques et protection des données
- 3 Evaluation et analyse
- 4 Traitement des résultats
- 5 Etudes *In vitro*
- 6 Le Maghreb : Atouts pour l'Afrique

Congrès International Du Laboratoire National De Contrôle Des Médicaments

5 et 6 Avril 2019 à l'hôtel El Mouradi, Gammarth, Tunis

www.lncm.tn

L'analyse statistique dans les études de bioéquivalence



Dr Rabie Razgallah

Managing Partner

DACIMA Consulting – Tunisia 2019

Problématique à considérer

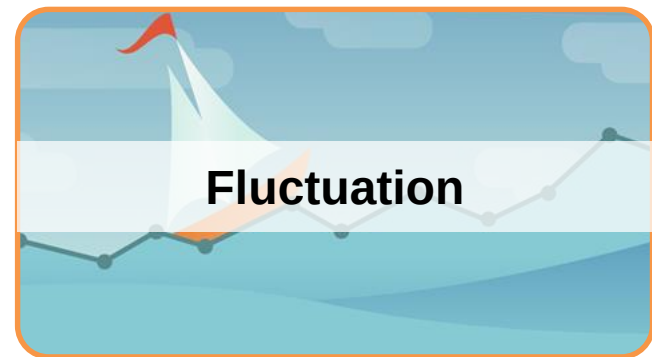
Les études cliniques sont perturbées par deux principes
L'INCERTITUDE & LA FLUCTUATION



Incertitude



METHODOLOGIE



Fluctuation



ANALYSE STATISTIQUE

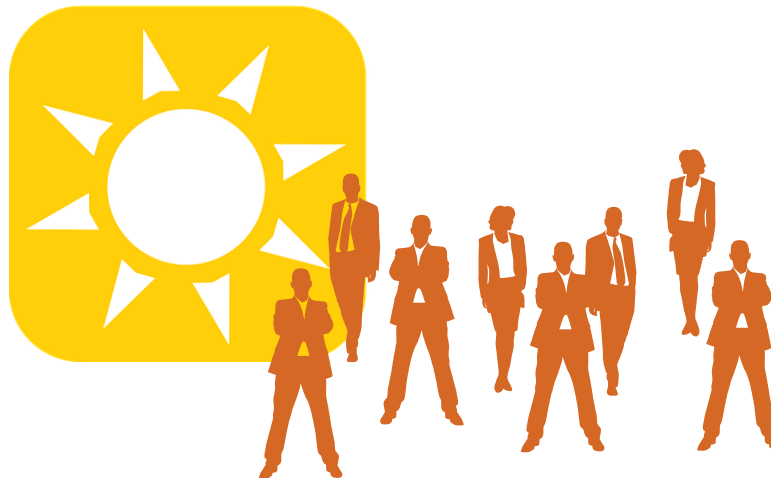
La dualité de l'analyse statistique



TEST

Comparer des échantillons

IC95%
Comparer des populations

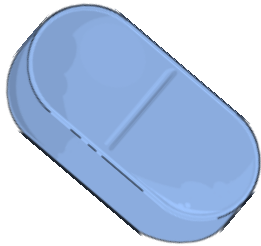


Fluctuation d'échantillonnage

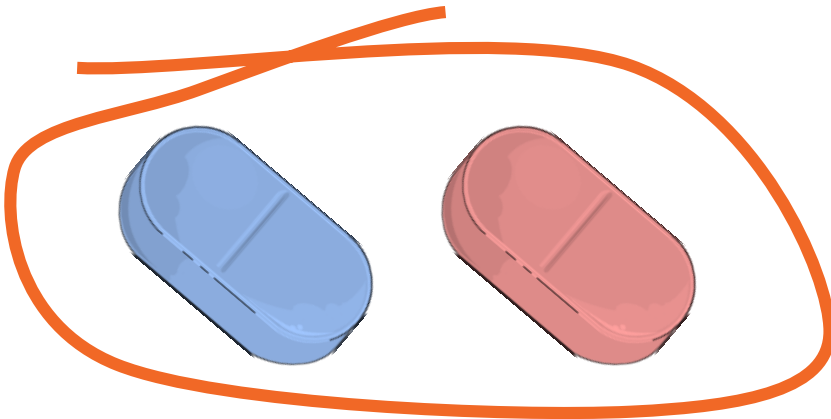




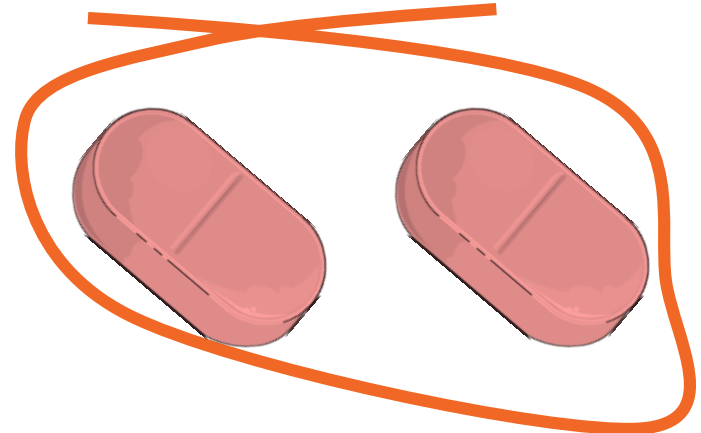
Fluctuation d'échantillonnage



Population générale : 4 éléments : Bleu 25% & Rouge 75%



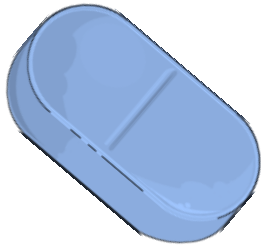
Bleu 50% & Rouge 50%



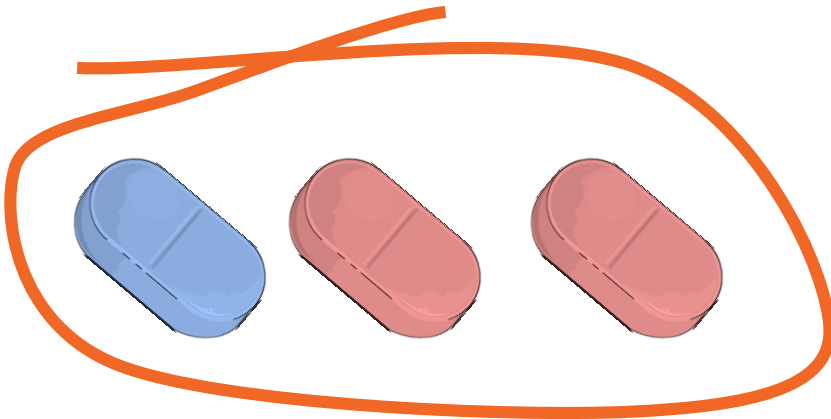
Bleu 0% & Rouge 100%



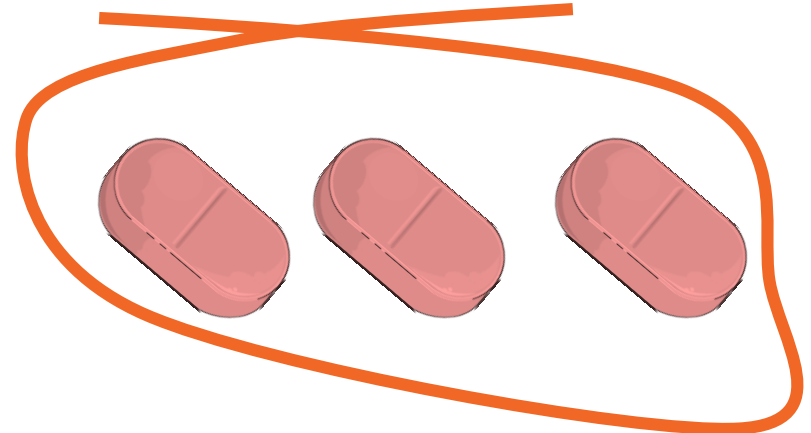
Fluctuation d'échantillonnage



Population générale : 4 éléments : Bleu 25% & Rouge 75%



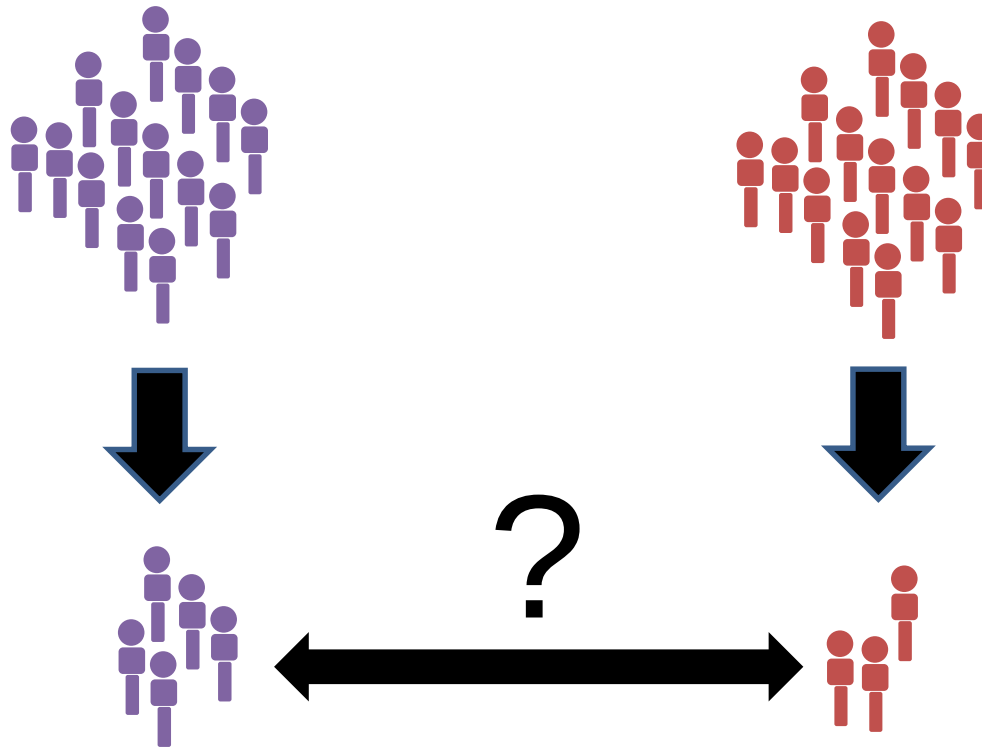
Bleu 33% & Rouge 66%



Bleu 0% & Rouge 100%

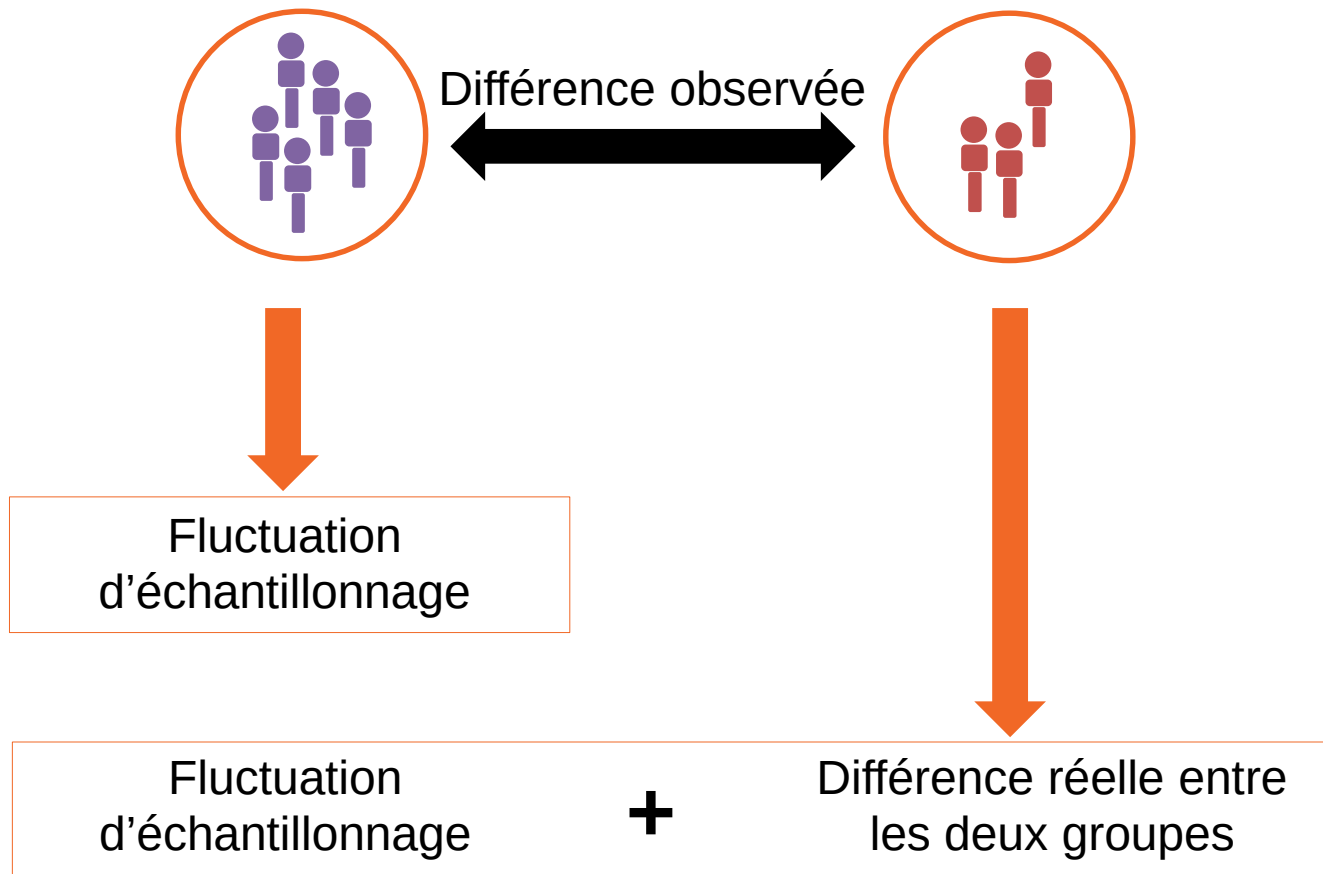


Fluctuation d'échantillonnage





Principe d'un test statistique



La dualité de l'analyse statistique



Echantillon



Test Statistique

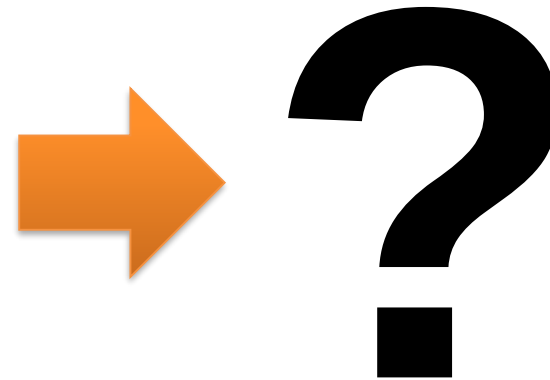


Population Générale

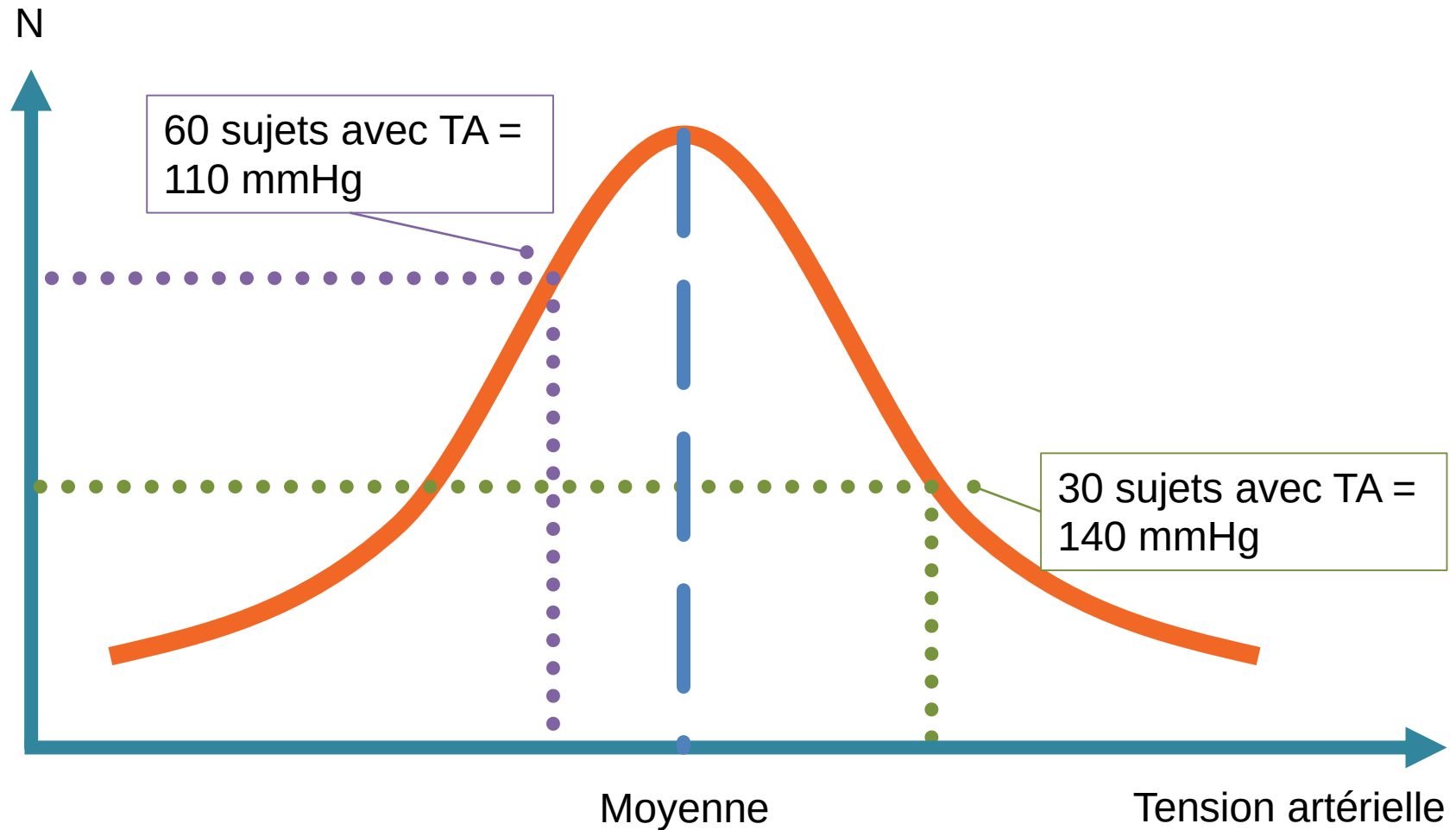


Intervalle de Confiance

La comparaison des échantillons



La notion de loi normale (GAUSS)



La notion de loi normale (GAUSS)



Ecole privée

Ecole publique

Moyenne de réussite d'un examen
classant national : 6^{ème} année primaire

Moyenne : 17/20

Moyenne : 15/20

Max : 19/20

Max : 18/20

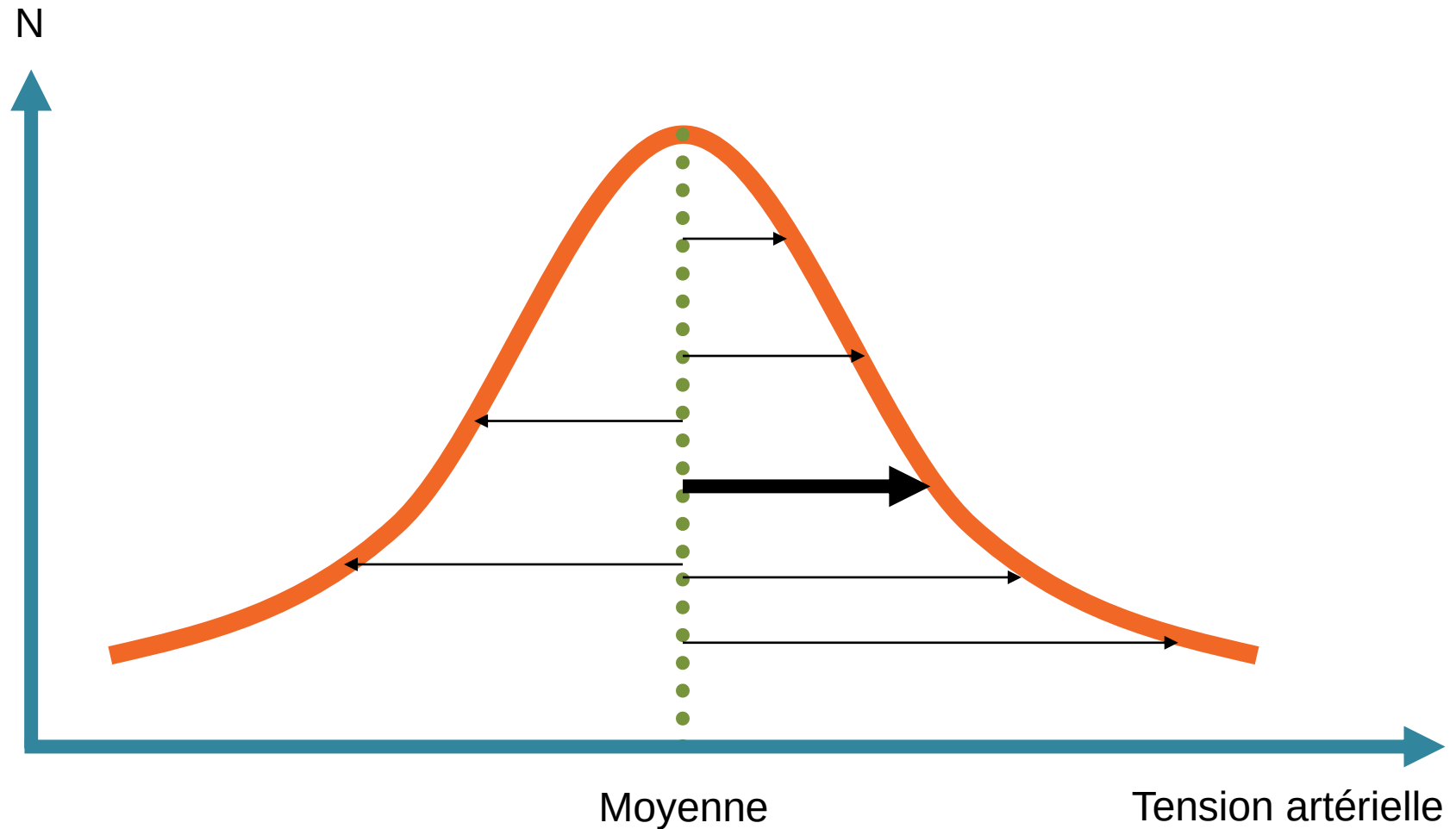
Min : 6/20

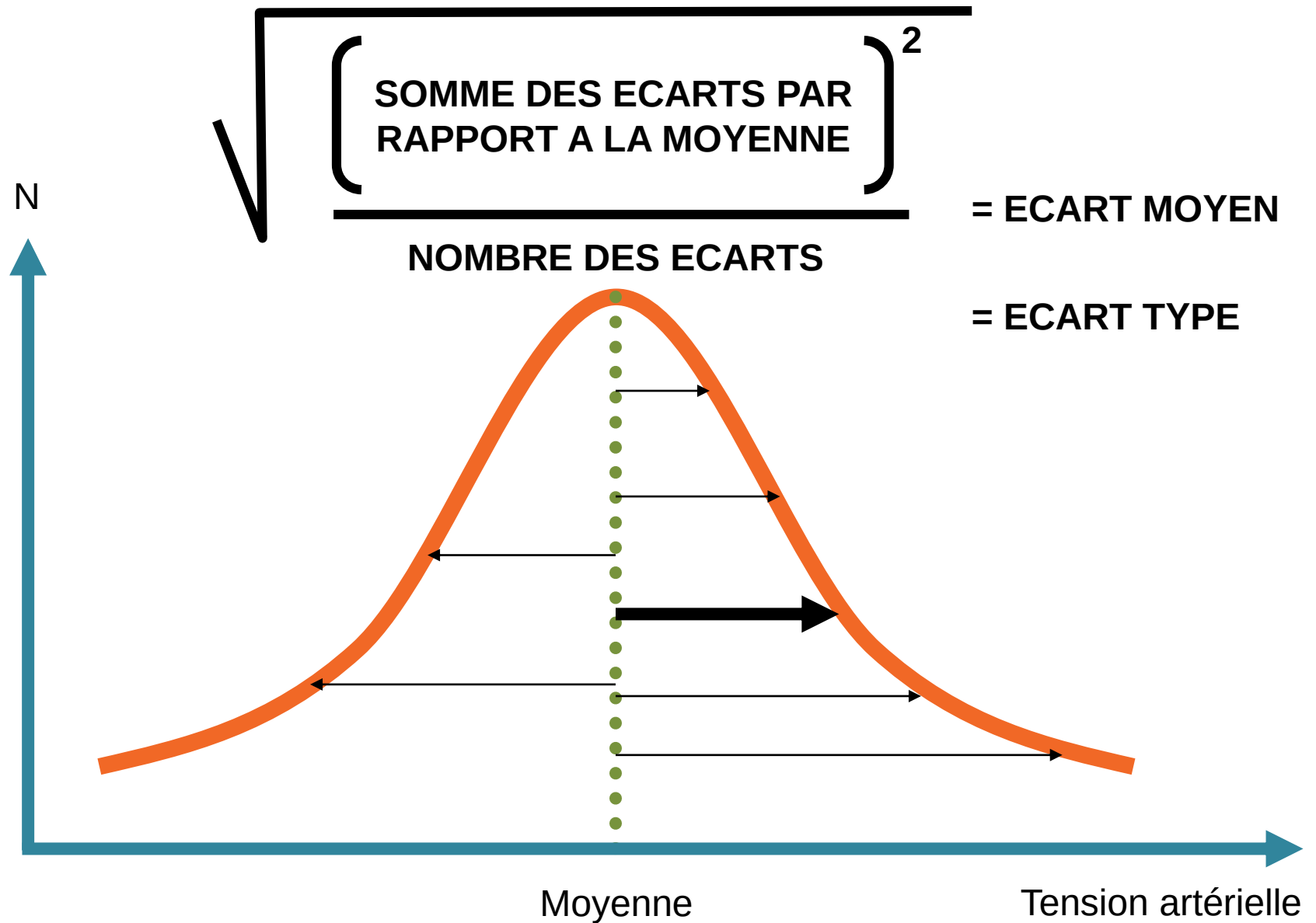
Min : 13/20

2^{ème} Min : 16/20

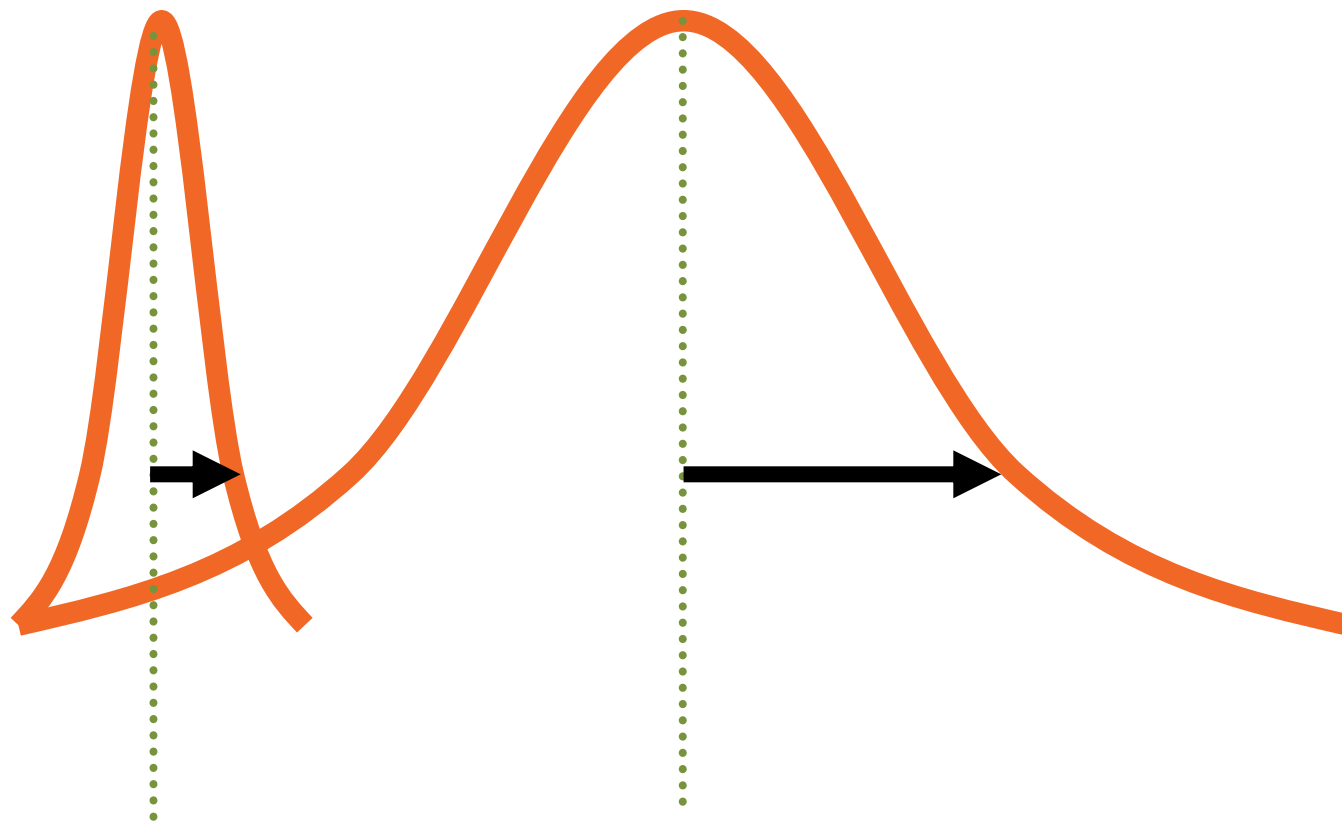


La notion de loi normale (GAUSS)

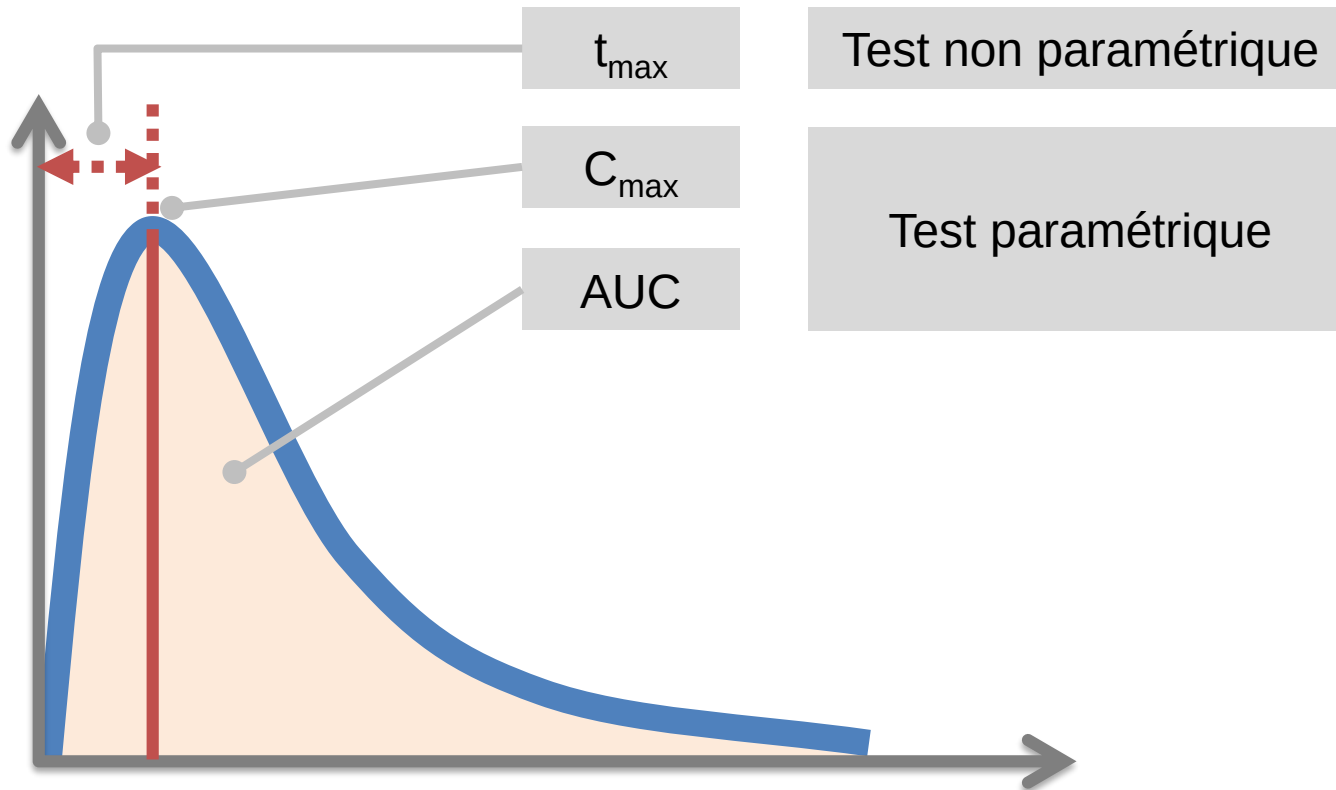




ECART-TYPE : IMPLICATION



La comparaison des échantillons



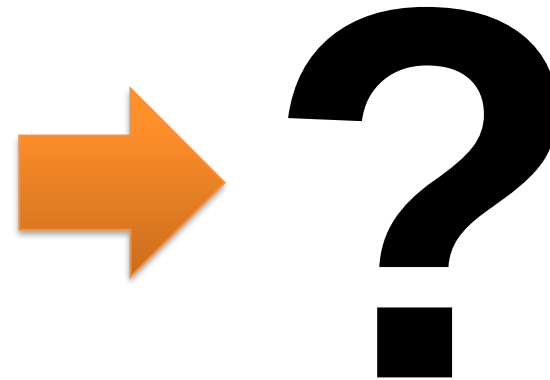
La comparaison des échantillons

Sujet	Séquence	AUC R	AUC T
1	TR	1 630,42	1 620,22
2	TR	1 725,22	1 692,38
3	TR	1 795,08	1 799,59
4	TR	1 971,78	1 956,14
5	TR	1 868,29	1 923,31
6	TR	1 954,89	1 951,93
7	TR	1 934,25	1 851,69
8	RT	2 169,10	2 113,16
9	RT	2 178,31	2 202,32
10	RT	2 201,08	2 211,40
11	RT	2 225,22	2 527,21

ANOVA (Parametric Test)

		Paired Differences			Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Pair 1	AUC_T - AUC_R	-19,22389	83,02700	13,83783	,174

La comparaison des populations



Intervalle de confiance

Intervalle où se trouverait la valeur du critère de jugement
(un risque d'erreur d'être en dehors de l'intervalle existe)

Descriptives

AUC

	N	Mean of AUC	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Group A	55	262,80	86,169	11,619	239,51	286,09	97	432
Group B	51	248,18	82,451	11,545	224,99	271,37	94	445
Group C	113	203,04	70,046	6,589	189,98	216,09	48	365
Total	219	228,56	81,503	5,507	217,70	239,41	48	445



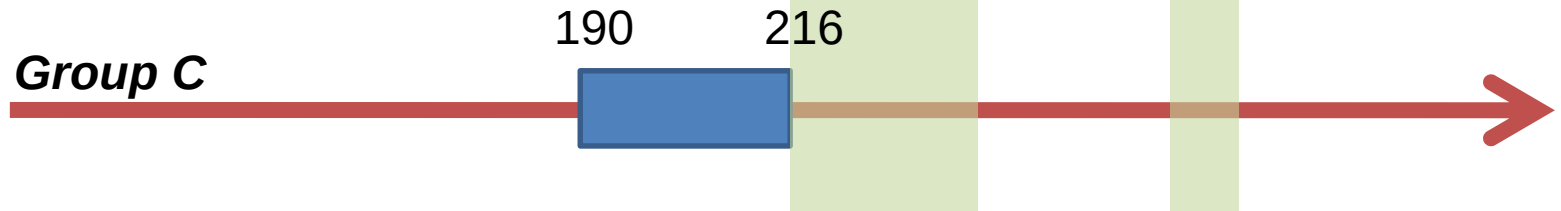
Group A



Group B



Group C

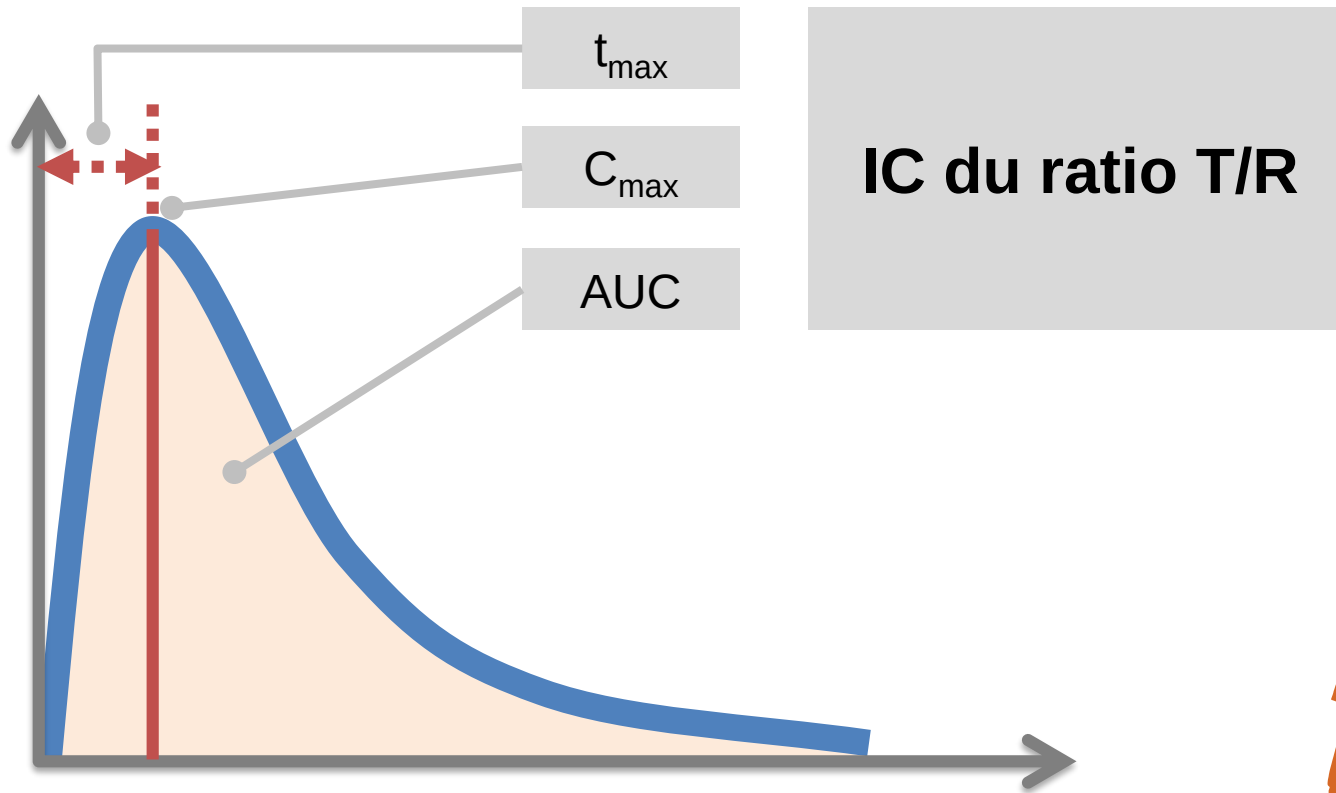


Descriptives

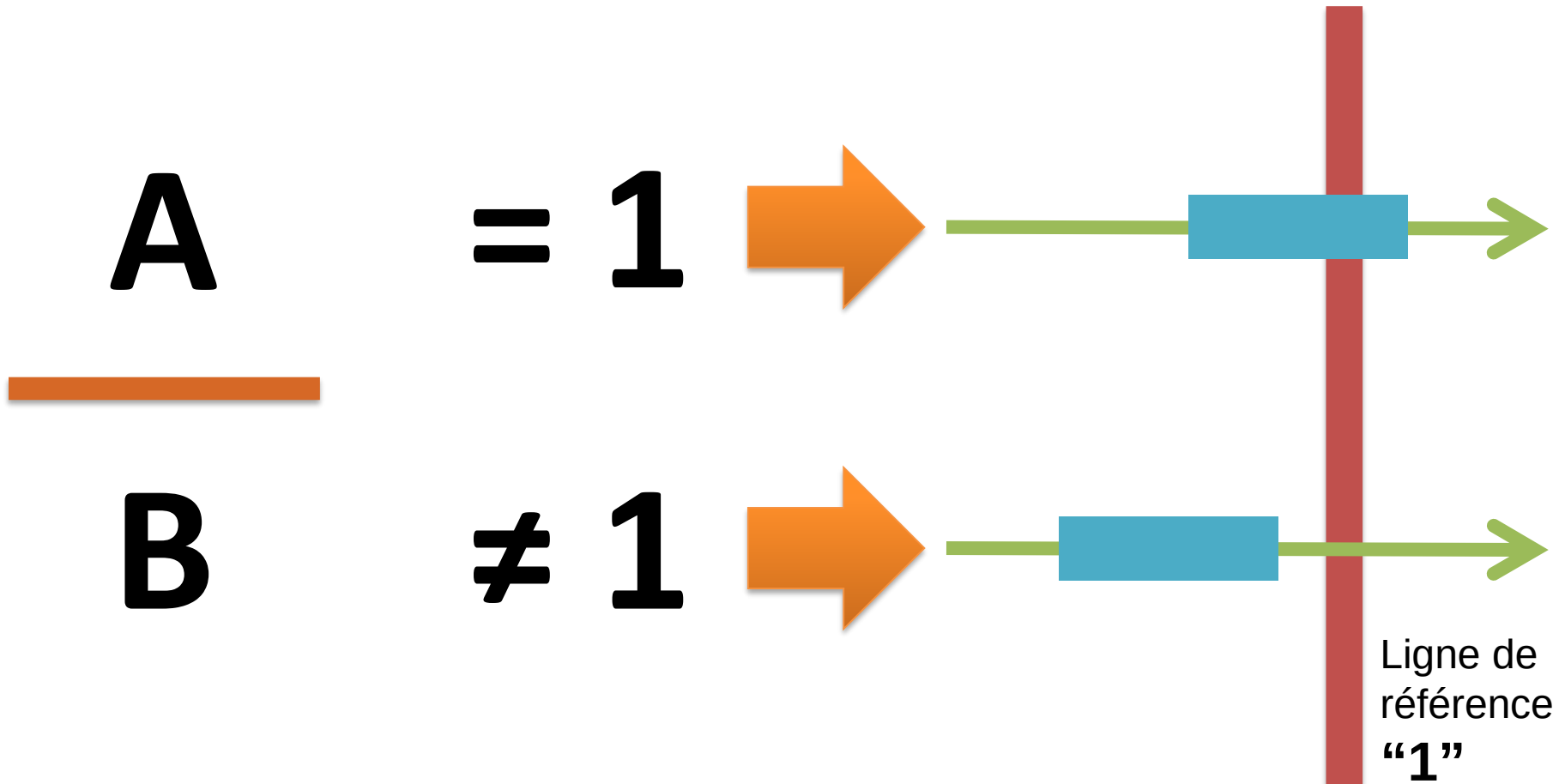
AUC

	N	Mean of AUC	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Group A	55	262,80	86,169	11,619	239,51	286,09	97	432
Group B	51	248,18	82,451	11,545	224,99	271,37	94	445
Group C	113	203,04	70,046	6,589	189,98	216,09	48	365
Total	219	228,56	81,503	5,507	217,70	239,41	48	445

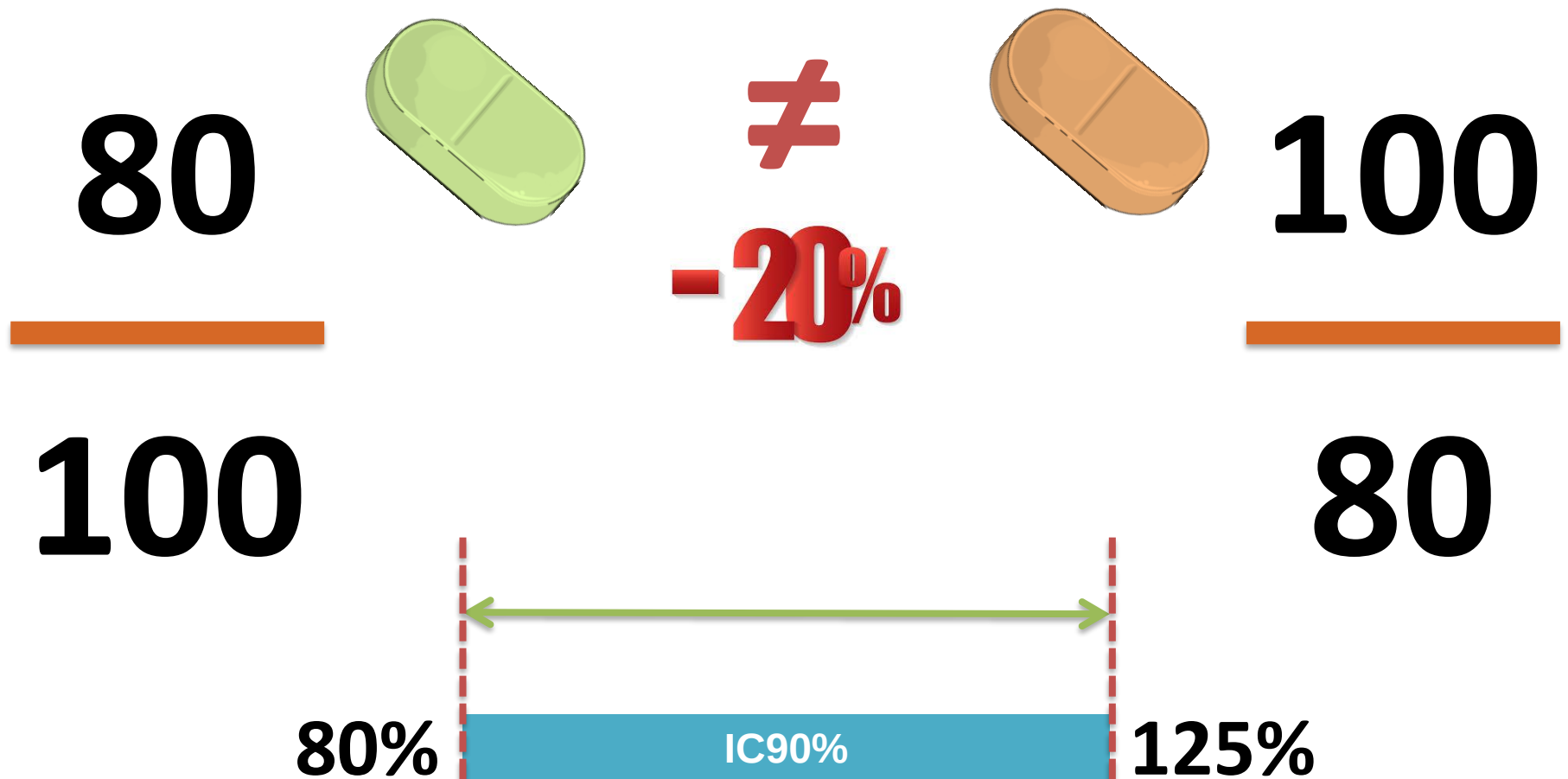
L'intervalle de confiance



Intervalle de confiance du ratio



Intervalle de confiance du ratio

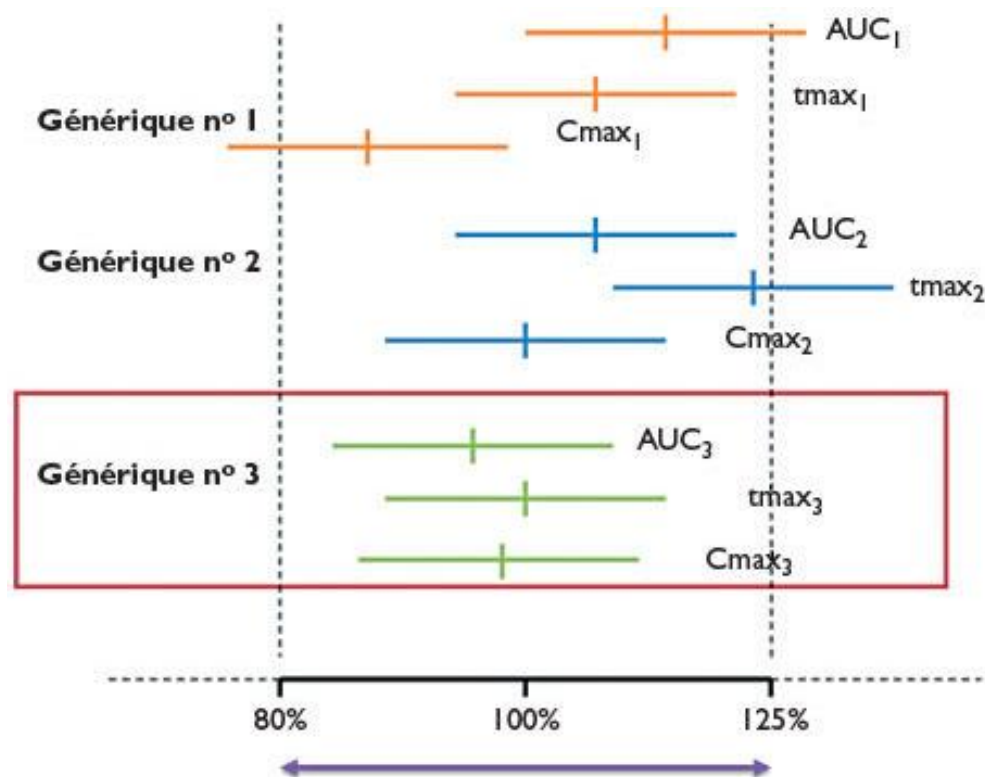


Pilot and Repeat Trials as Development Tools Associated with Demonstration of Bioequivalence

Anders Fuglsang^{1,2}

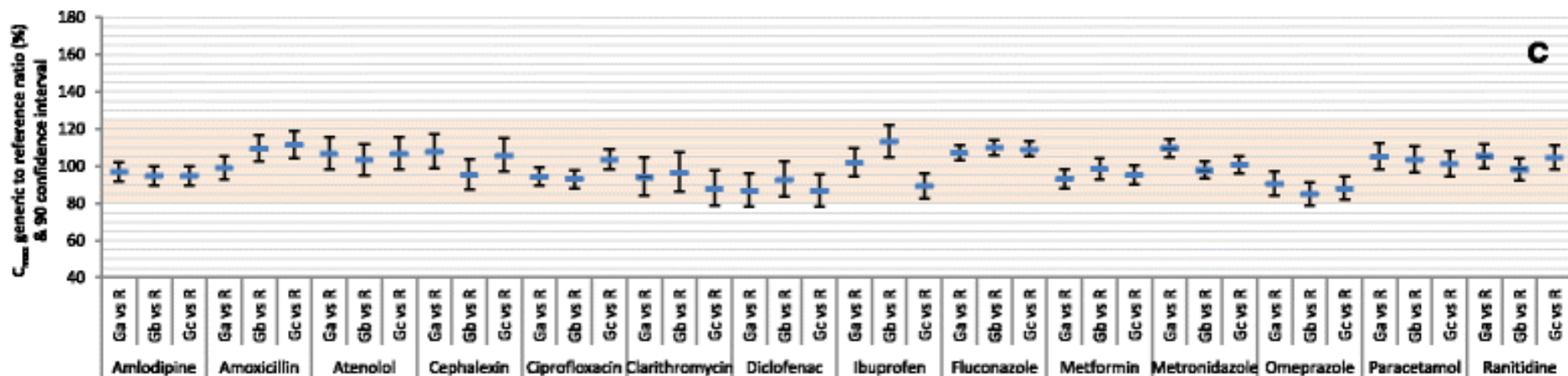
Conclusion	Confidence interval (%)
Bioequivalent	
Bioinequivalent (BE not shown)	
Inconclusive (BE not shown)	

Bioequivalence Results Summary	Parameter	Point Estimate (Ratio of geometric mean %)	Lower limit %	Upper limit %
	C_{max}	103.81	91.96	117.19
	$AUC_{0 \rightarrow Last}$	98.88	93.40	104.68
	$AUC_{0 \rightarrow inf}$	101.19	96.36	106.26



Generic-reference and generic-generic bioequivalence of forty-two, randomly-selected, on-market generic products of fourteen immediate-release oral drugs

Muhammad M. Hammami^{1,2*}, Sophia J. S. De Padua¹, Rajaa Hussein¹, Eman Al Gaai¹, Nesrine A. Khodr¹, Reem Al-Swayeh¹, Syed N. Alvi¹ and Nada Binhashim¹



En Conclusion



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



- Les recommandations internationales spécifient les limites de l'IC90% (généralement : 80%-125%)
- Certains médicaments à marge thérapeutique étroite l'intervalle de confiance est plus réduit : 90%-111%
- Nécessité de faire valoir un plan de gestion des données (DVP, DMP, QC)

Merci!