



18èmes Journées Pharmaceutiques
15-16 Février 2018



LES GENERIQUES : QUOI DE NEUF?



*FELFEL Hajer, ESSAFI Meriem, NASRALLAH kais,
BAHRI Senda - LNCM*

- 1. Introduction**
- 2. Le médicament générique**
 - 2.1 Définition**
 - 2.2 Etat des lieux**
 - 2.3 Cadre réglementaire**
 - 2.4 Evaluation du module 3 : Qualité**
 - 2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence**
- 3. Dialogue Public Privé**
- 4. Conclusion**

1. Introduction

- **Le médicament générique :**
 - ✓ Enjeu majeur de l'évolution du système de santé
 - ✓ Réponse à une demande de **rationalisation des dépenses de santé** et à la promotion de l'égalité d'accès à **l'innovation thérapeutique**

1. Introduction

- Questionnements sur **la qualité, la sécurité, l'efficacité et la bioéquivalence** Vs principes

Freins au développement de ce marché

Comment lever ces freins ?

- Renforcement du **cadre réglementaire**
- **Dialogue Public Privé**

1. Introduction

2. Le médicament générique

2.1 Définition

2.2 Cadre réglementaire

2.2.1 Procédure d'enregistrement

2.2.2 Particularités du Format CTD

2.3 Evaluation du module 3 : Qualité

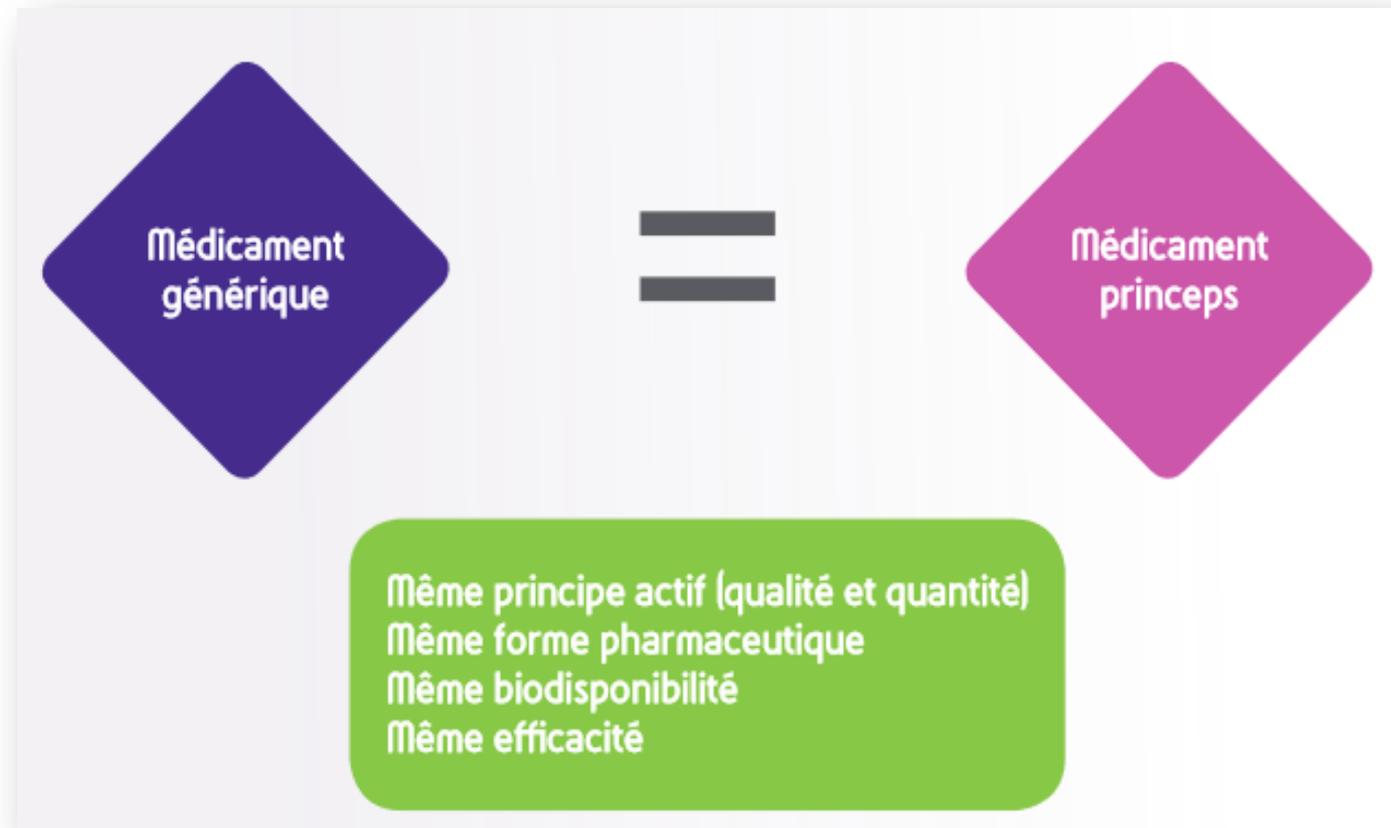
- ✓ Guidelines et Référentiels
- ✓ Substance active
- ✓ Produit fini

2.4 Evaluation du Module 5 : la Bioéquivalence

2.5 Dialogue Public Privé

3. Conclusion

2.1 Définition du générique



Loi N°2008 - 32 du 13 Mai 2008 modifiant et complétant la loi N°73-55 du 03/08/1973

1. Introduction

2. Le médicament générique

2.1 Définition

2.2 Etat des lieux

2.3 Cadre réglementaire

2.4 Evaluation du module 3 : Qualité

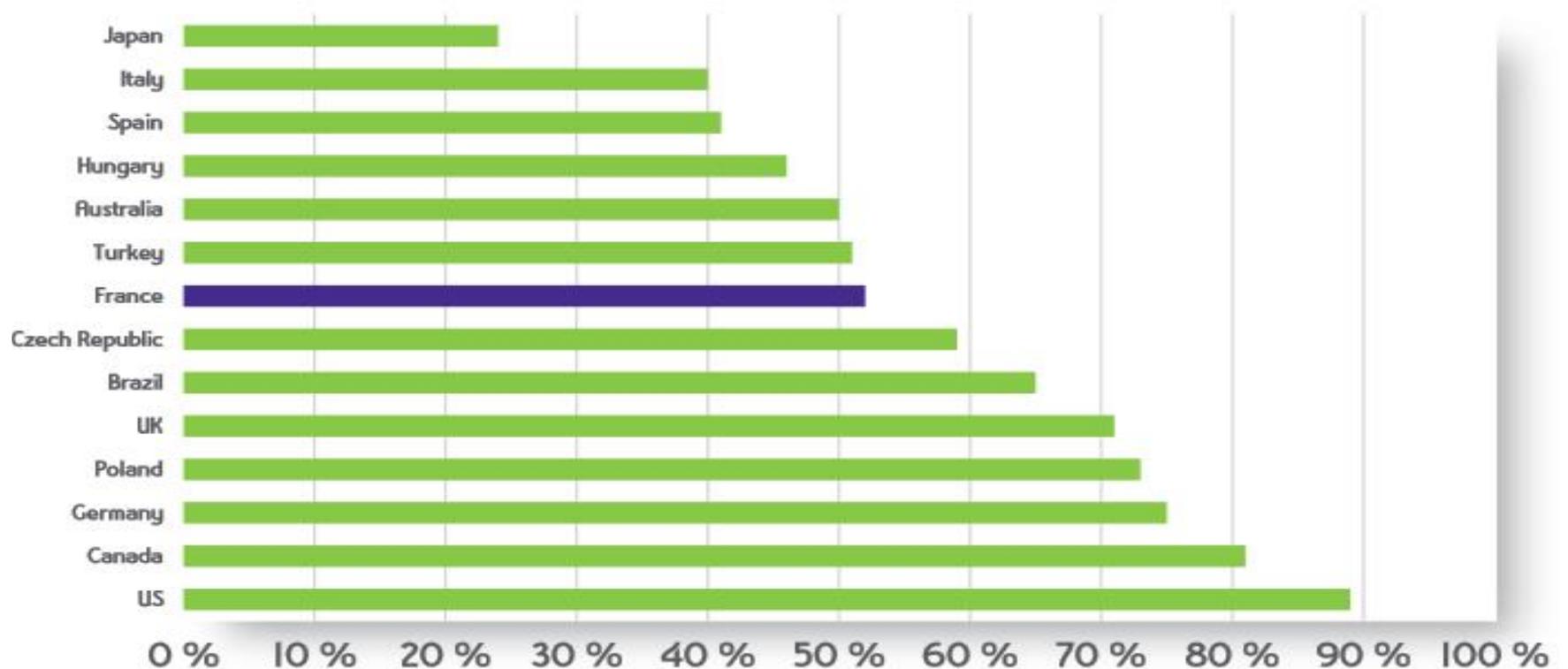
2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence

3. Dialogue Public Privé

4. Conclusion

2.2 Génériques: dans le monde

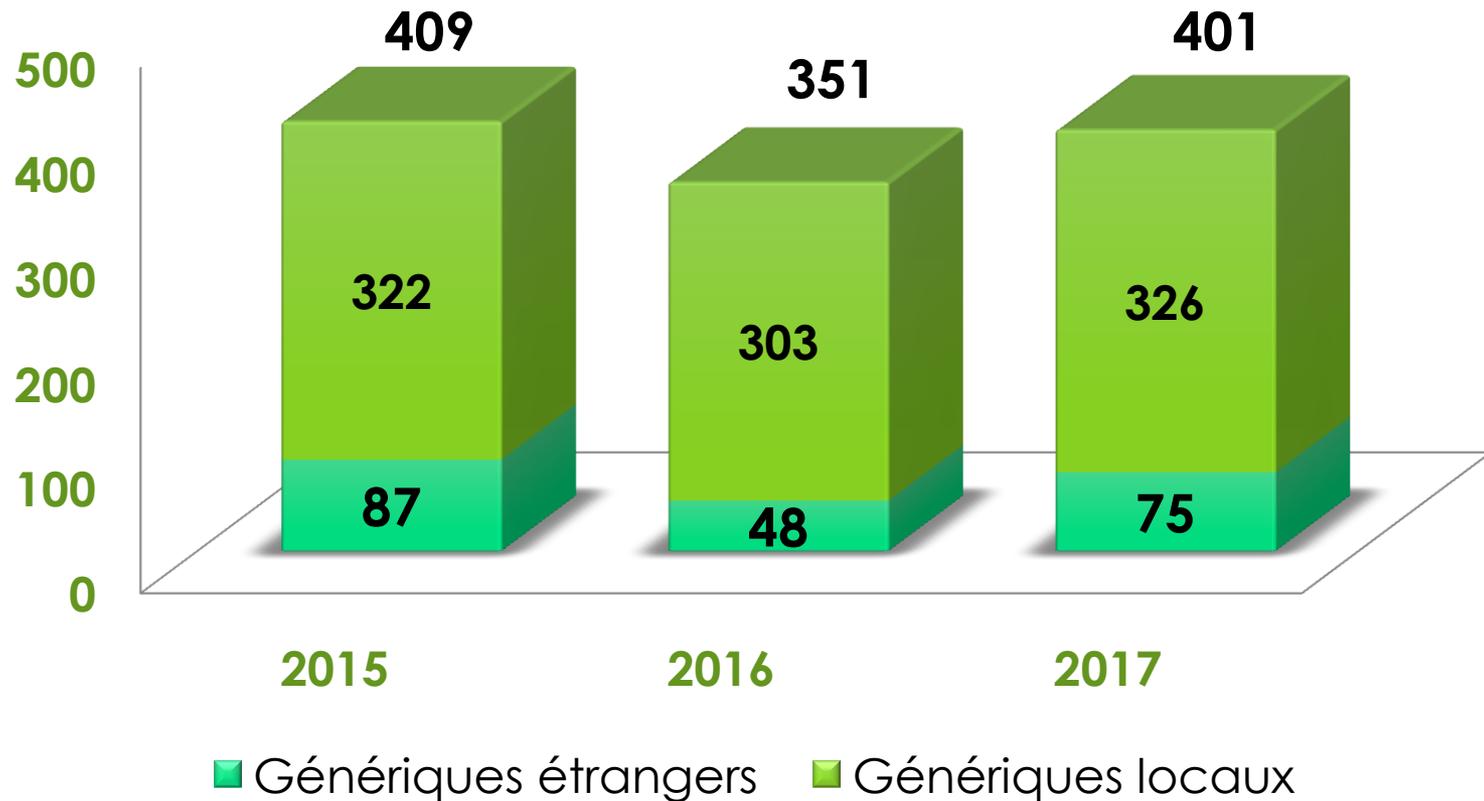
% en volume du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés



Source: IMS Health, MIDAS,
Market Segmentation,
MAT Jun 2009, Rx only

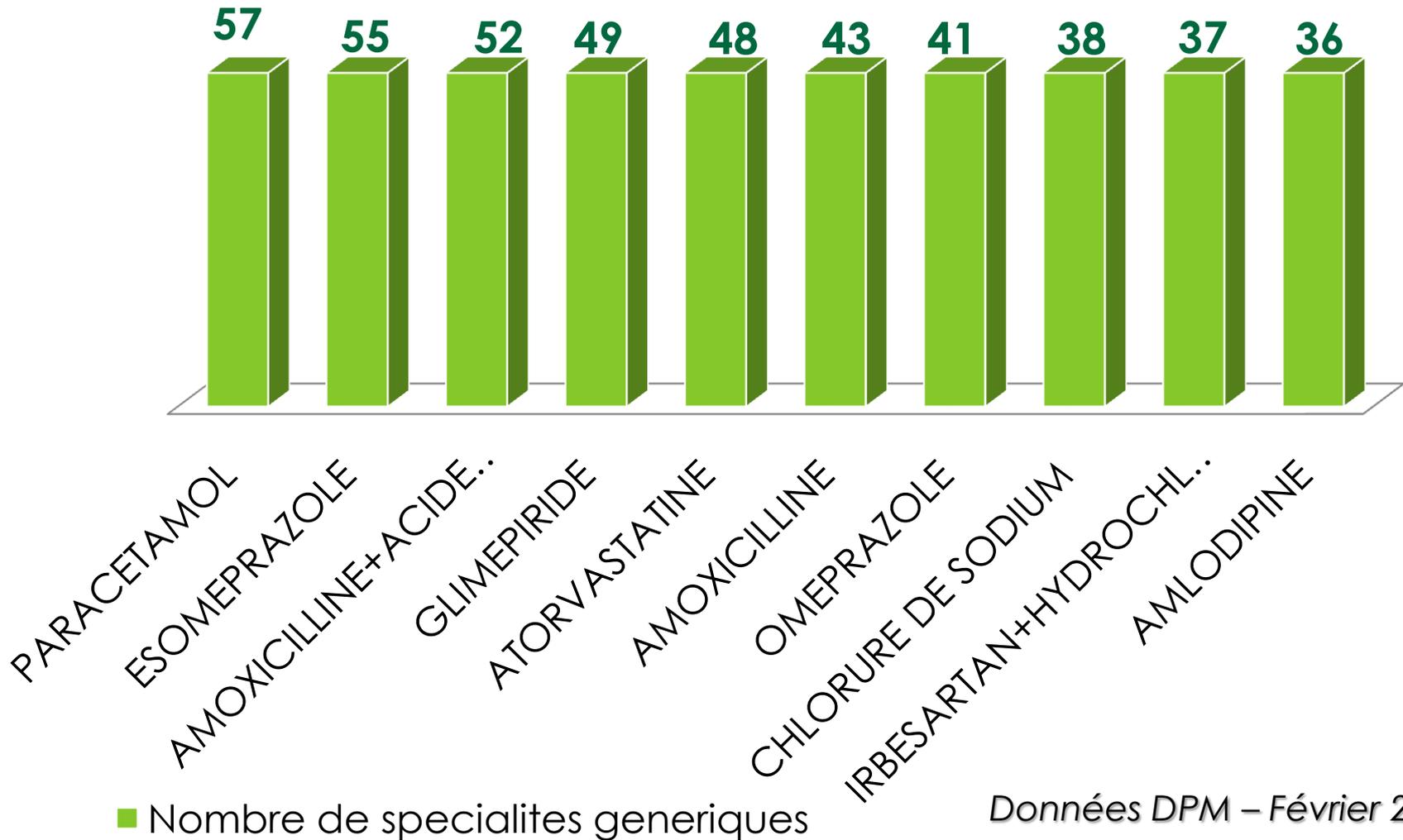
2.2 Génériques: en Tunisie

Nombre de dossiers d'AMM génériques déposés/an



2.2 Génériques: en Tunisie

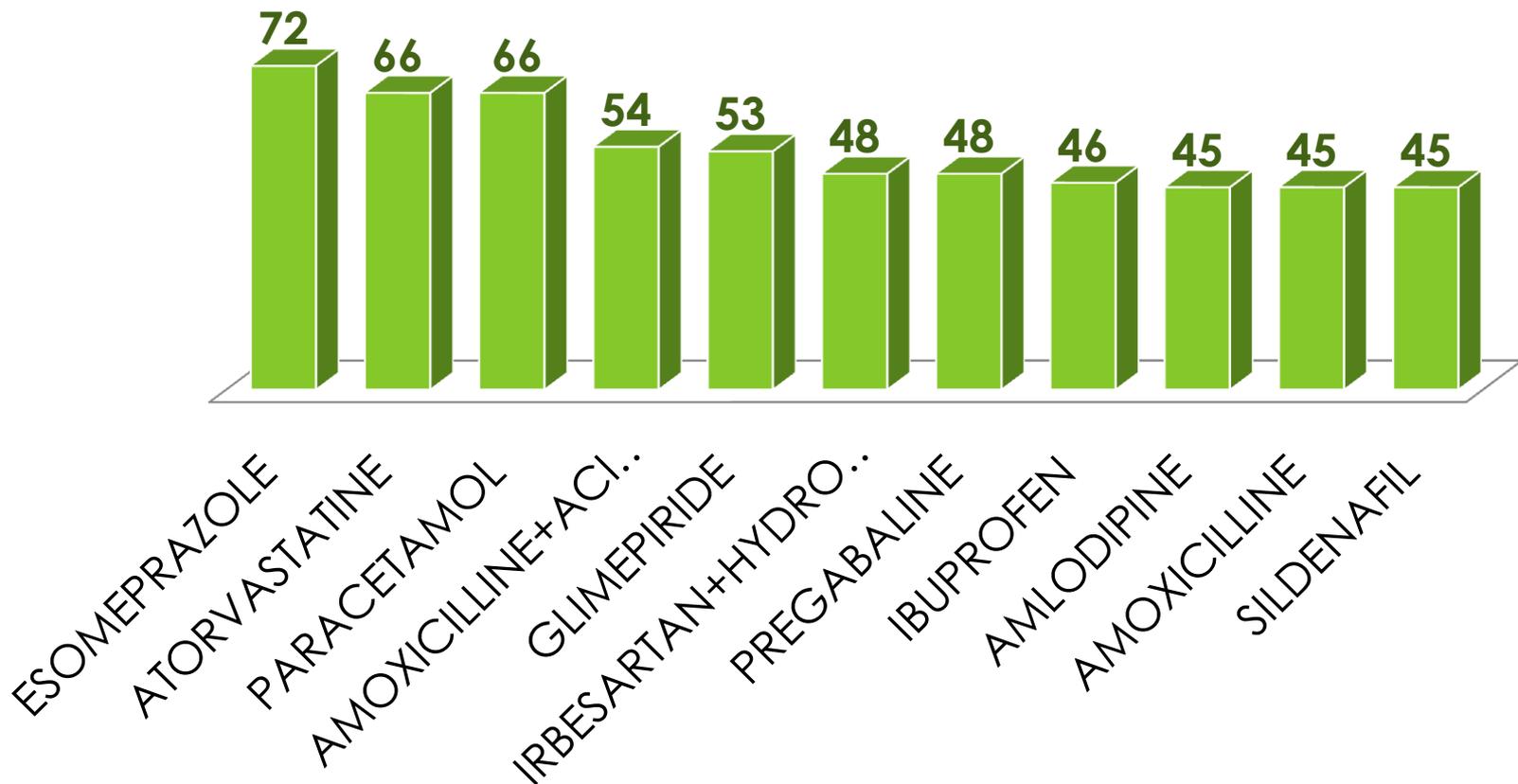
Les molécules les plus génériquées (AMM)



Données DPM – Février 2018

2.2 Génériques: en Tunisie

Les molécules les plus génériquées (AMM et en instance)



1. Introduction

2. Le médicament générique

2.1 Définition

2.2 Etat des lieux

2.3 Cadre réglementaire

2.4 Evaluation du module 3 : Qualité

2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence

3. Dialogue Public Privé

4. Conclusion

2.2. Cadre réglementaire: Quoi de neuf ?

Loi N°2008-32 du 13 Mai 2008

New

Guide d'enregistrement des médicaments

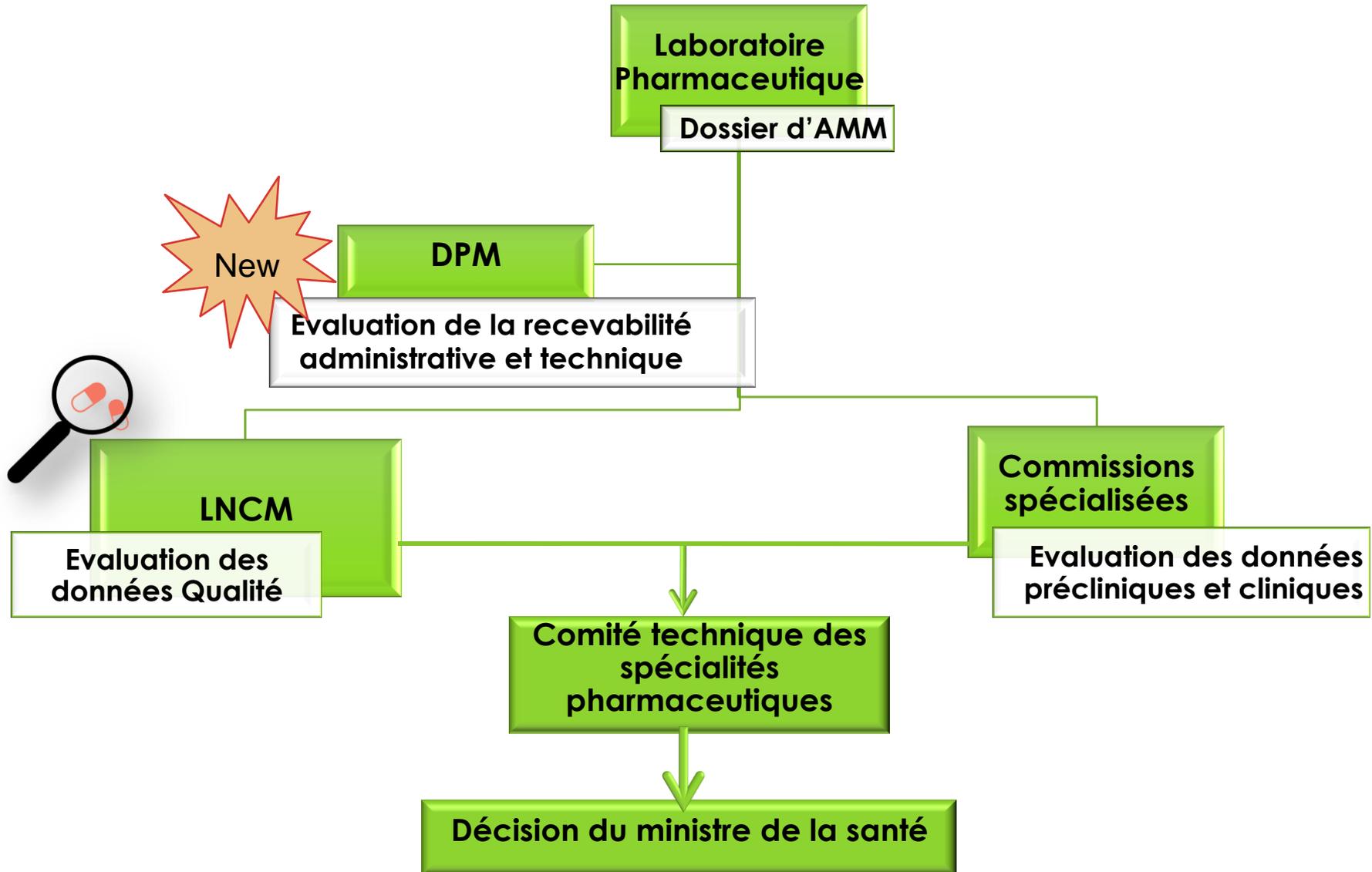
- *(www.Dpm.tn) entré en vigueur en Mai 2016*

New

Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage humain

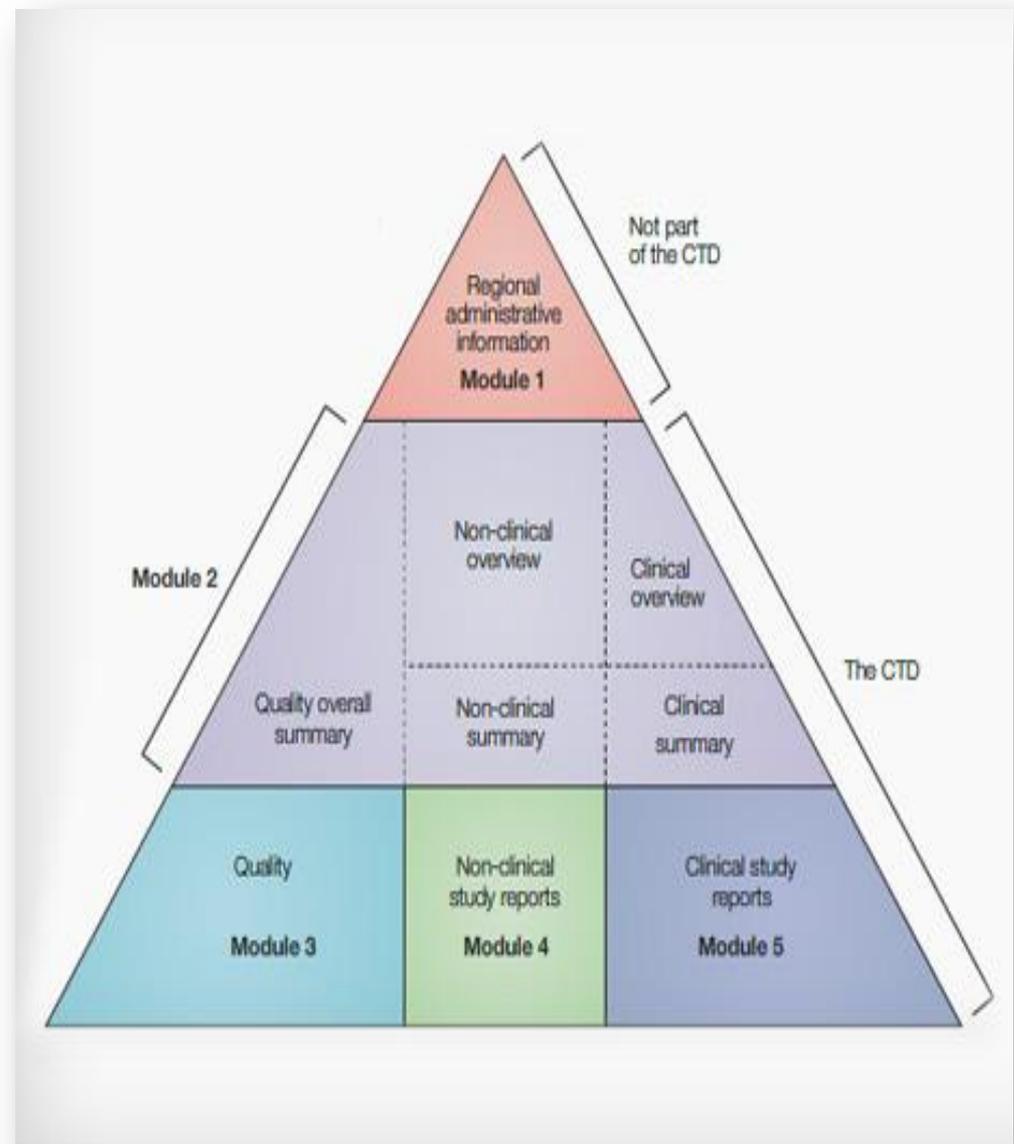
- *Pour les nouvelles demandes d'AMM des médicaments génériques humains fabriqués localement déposées à partir du 1er janvier 2019*

2.2.1 Procédure D'enregistrement

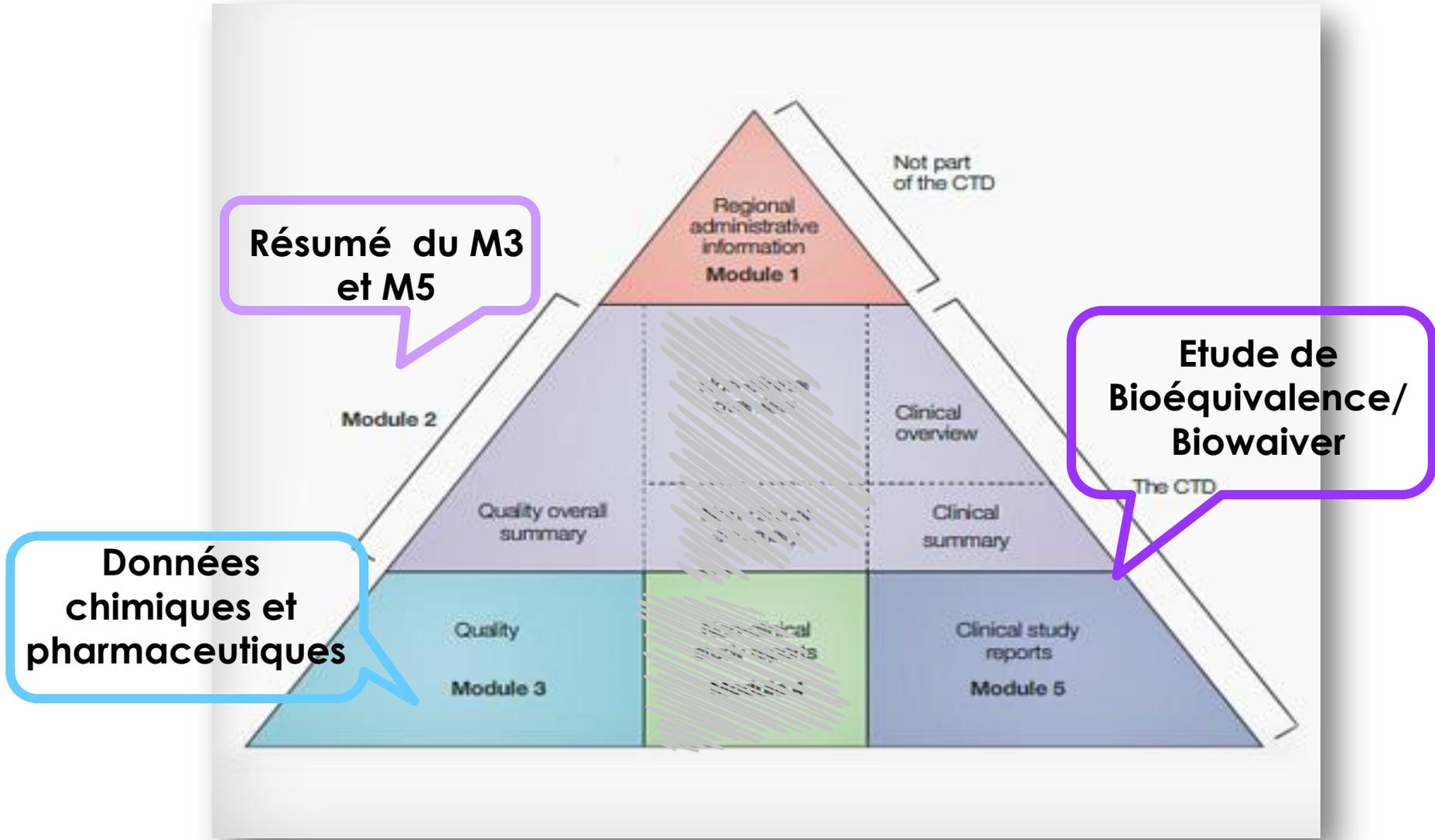


2.2.2 Le Format CTD

- **Module 1** : Renseignements administratifs
- **Module 2** : **Résumé** global de la qualité(QOS), **Résumé non clinique**, **Résumé clinique**
- **Module 3** : **Qualité**
- **Module 4** : Rapports non cliniques **Sécurité**
- **Module 5** : Etudes cliniques **Efficacité**



2.2.2 Génériques Particularités Du CTD



1. Introduction

2. Le médicament générique

2.1 Définition

2.2 Etat des lieux

2.3 Cadre réglementaire

2.4 Evaluation du module 3 : Qualité

2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence

3. Dialogue Public Privé

4. Conclusion

2.3 Evaluation Du Module3

Qualité du médicament

- Synthèse et spécifications des SA
- Procédés de fabrication et méthodes de contrôle du PF

Reproductibilité de la Qualité

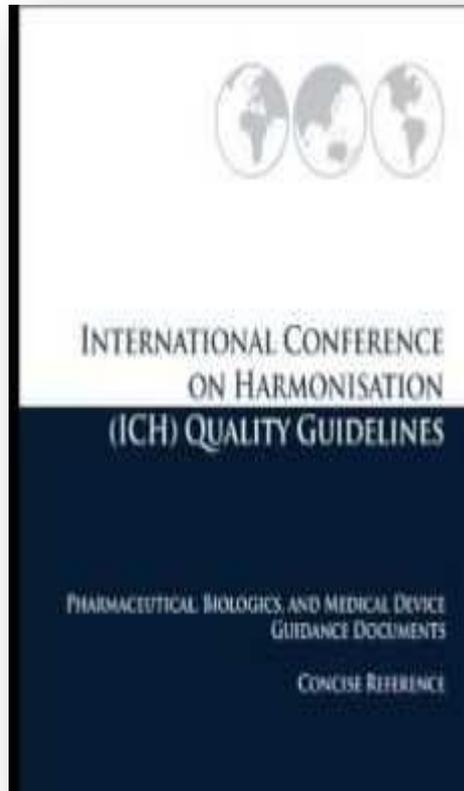
- Validation des procédés de fabrication
- Validation des méthodes de contrôle

Maintien de la Qualité

- Etudes de stabilité réalisées dans les conditions ICH

2.3.1 Guidelines et Référentiels

Guidelines internationaux



Organisation
mondiale de la Santé



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH



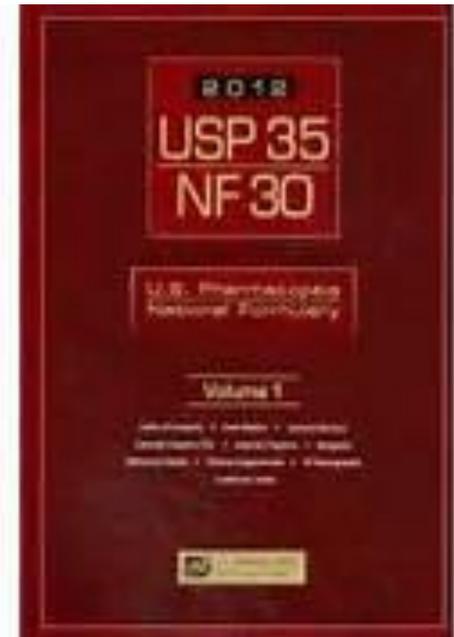
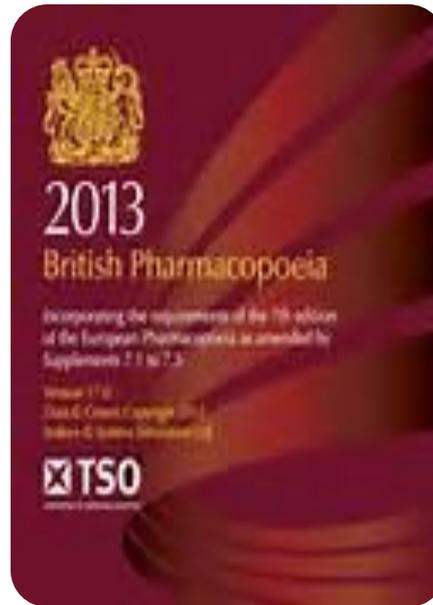
FDA

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

2.3.1 Guidelines et Référentiels

Référentiels



2.3.2 Rubriques du Module 3

Table des matières

3.2.S Substance active

- 3.2.S.1. Informations générales
- 3.2.S.2. Fabrication
- 3.2.S.3. Caractérisation
- 3.2.S.4. Contrôle de la SA
- 3.2.S.5. Standards ou matières de références
- 3.2.S.6. Conditionnement
- 3.2.S.7. Stabilité

3.2.P Produit fini

- 3.2.P.1. Description et composition du PF
- 3.2.P.2. Développement pharmaceutique
- 3.2.P.3. Fabrication
- 3.2.P.4. Contrôle des excipients
- 3.2.P.5. Contrôle du PF
- 3.2.P.6. Standards ou matières de référence
- 3.2.P.7. Conditionnement
- 3.2.P.8. Stabilité

2.3.2 Rubriques du CTD : Substance Active

Drug Master File (DMF)

Dossier confidentiel de
la SA

Informations sur le
procédé de synthèse
et le contrôle d'une SA

Certificat de conformité à la PE (CEP)

Procédure d'évaluation
centralisée unique par
l'EDQM

La qualité d'une SA donnée est
convenablement contrôlée selon la
monographie de la PE

Remplace la majeure partie
3.2.S du CTD

2.3.2 Rubriques du CTD : Produit Fini

Table des matières

3.2.S Substance active

- 3.2.S.1. Informations générales
- 3.2.S.2. Fabrication
- 3.2.S.3. Caractérisation
- 3.2.S.4. Contrôle de la SA
- 3.2.S.5. Standards ou matières de références
- 3.2.S.6. Conditionnement
- 3.2.S.7. Stabilité

3.2.P Produit fini

- 3.2.P.1. Description et composition du PF
- 3.2.P.2. Développement pharmaceutique
- 3.2.P.3. Fabrication
- 3.2.P.4. Contrôle des excipients
- 3.2.P.5. Contrôle du PF
- 3.2.P.6. Standards ou matières de référence
- 3.2.P.7. Conditionnement

2.3.2 Rubriques du CTD : Produit Fini

Développement
pharmaceutique
3.2.P.2

▪ Identification des paramètres critiques au niveau de la SA (**taille des particules, polymorphisme**) ayant une influence sur:

- ✓ **Reproductibilité des lots**
- ✓ **Biodisponibilité**
- ✓ **Efficacité**
- ✓ **Qualité du PF**

▪ Développement de la **formulation** et du **procédé de fabrication** peuvent être **différents** de ceux de la référence

2.3.2 Rubriques du CTD : Produit Fini

Excipients

- Peuvent être **différents** de ceux de la référence
- Leur utilisation doit être **justifiée**
- **Neutres** (pas d'influence sur **la biodisponibilité** de la SA)

Spécifications de contrôle du PF

- Répondent aux exigences des **monographies des produits finis** (USP/BP...), **des normes ICH** et des **chapitres généraux des pharmacopées**

2.3.2 Rubriques du CTD : Produit Fini

Impuretés

- Profil d'impuretés qualitativement et quantitativement similaire à celui de la référence

Conditionnement

- Peut être différent de la référence.

Stabilité

- Conditions de conservation et la durée de validité sont uniquement fonction des résultats expérimentaux de stabilité

1. Introduction

2. Le médicament générique

2.1 Définition

2.2 Etat des lieux

2.3 Cadre réglementaire

2.4 Evaluation du module 3 : Qualité

2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence

3. Dialogue Public Privé

4. Conclusion

2.4 Evaluation du module 5

Bioéquivalence

Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme pharmaceutique) provenant de **la même dose molaire** et qui sont **peu** susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne **les effets thérapeutiques, les effets indésirables** ou les deux à la fois

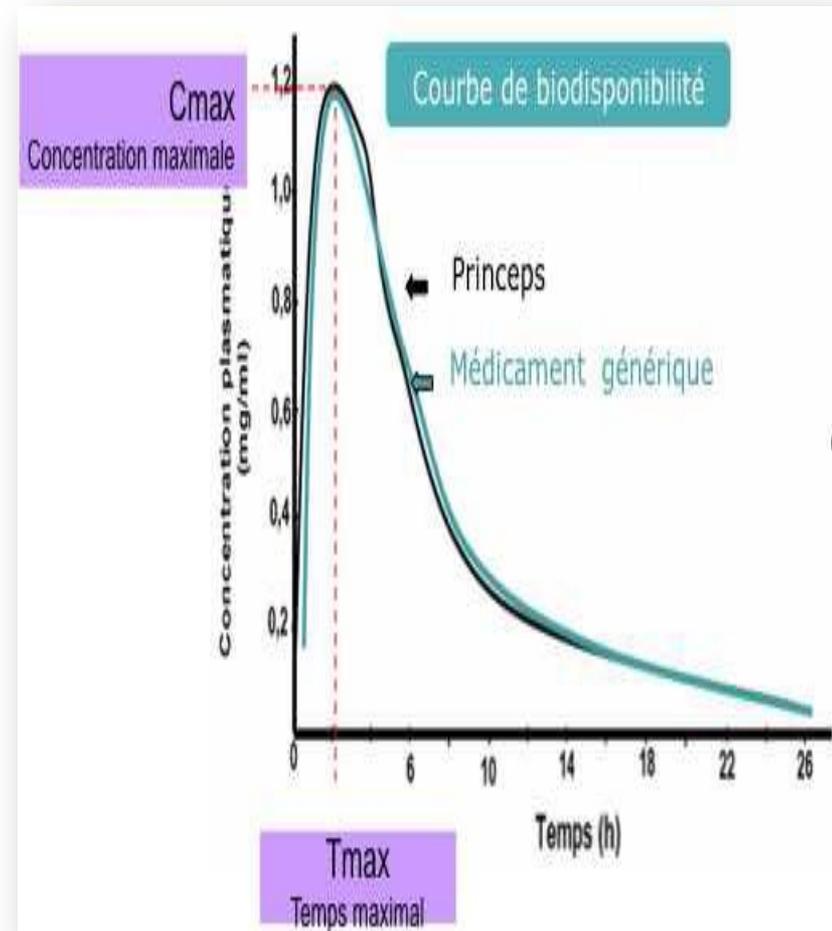
*Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage humain
(publié le 12/01/2018)*

2.4 Evaluation du module 5 la bioéquivalence

- Etablir la **bioéquivalence** entre **générique** et **référence**



Comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une **même dose** de principe actif par une **même voie d'administration**



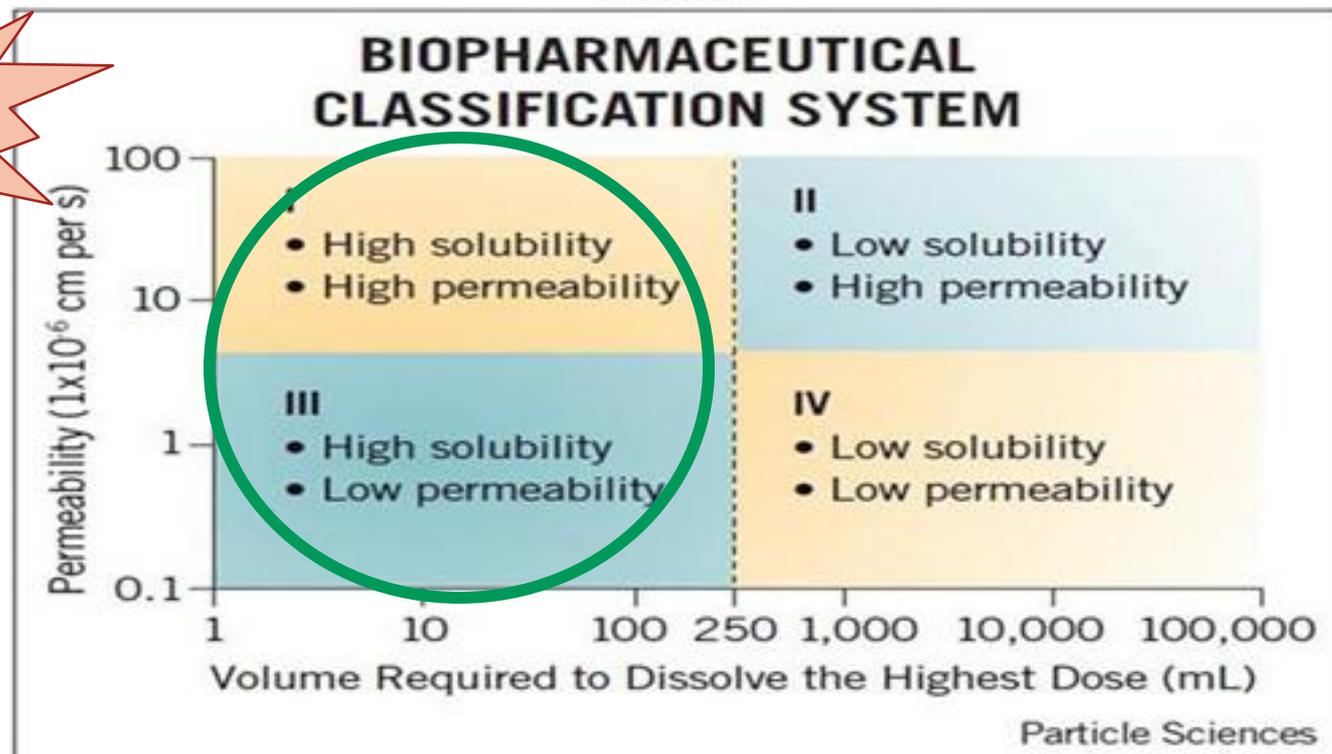
2.4 Evaluation du module 5 Référentiels

- **Directive EMA : «*Guideline on The Investigation of Bioequivalence*»**
(*CHMP/QWP/EWP/1401/198Rev.1/Corr**) entrée en vigueur
10 Août 2010
- ***Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments usage humain***
Pour les nouvelles demandes d'AMM des médicaments
génériques humains fabriqués localement déposées à partir du
1^{er} janvier 2019

2.4 Evaluation du module 5³¹ BCS / Biowaiver

- Permet de prédire l'**absorption** d'un médicament d'après ses caractéristiques de **solubilité** en milieu aqueux et de **perméabilité intestinale**.

Biowaiver



Plan

1. Introduction
2. Le médicament générique
 - 2.1 Définition
 - 2.2 Etat des lieux
 - 2.3 Cadre réglementaire
 - 2.4 Evaluation du module 3 : Qualité
 - 2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence
- 3. Dialogue Public Privé**
4. Conclusion

3. Dialogue Public Privé



Objectifs →

Analyses et plans →

A court terme

→ Réduire les délais de traitement et de réponse des dossiers d'AMM à une année

Plan d'actions court terme

A moyen et long termes

→ Optimiser le processus de traitement des AMM tout en étant conforme aux standards internationaux

Plan d'actions moyen et long termes

3. Dialogue Public Privé



ÉVALUATION DES DOSSIERS AU LNCM

ACTIONS RÉALISÉES

1. ENGAGEMENT SUR
LES DÉLAIS



2. DE L'ÉQUIPE
D'ÉVALUATION



3. FORMATION DE
L'ÉQUIPE

Session de formation réalisée

4. TRAÇABILITÉ

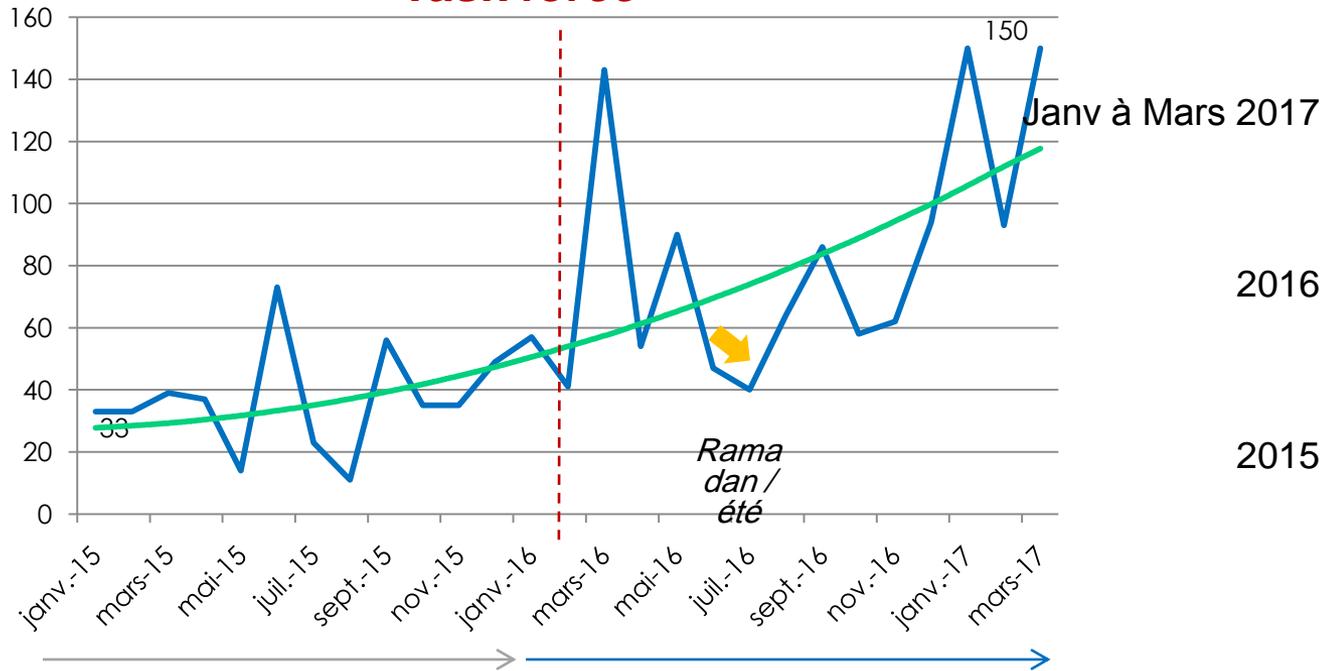
Module informatique développé pour le suivi des dossiers tout au long du circuit

3. Dialogue Public Privé

Accélération des évaluations mensuelles

Performance Mensuelle Des Dossiers Évalués

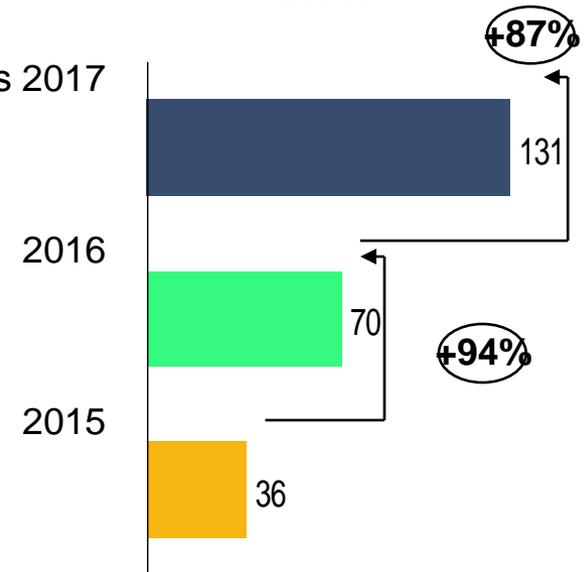
Task force



Moyenne mensuelle ~36

Moyenne mensuelle ~81 avec pics à 150

Nombre De Dossiers Évalués En Moyenne / mois



+94%

+87%

3. Dialogue Public Privé

Liquidation des dossiers en instance



OBJECTIFS ATTEINTS:

- Dossiers Déposés Avant Le 31 Mars 2016 ont tous été évalués
- Délai de la première réponse : 1 an

1. Introduction
2. Le médicament générique
 - 2.1 Définition
 - 2.2 Etat des lieux
 - 2.3 Cadre réglementaire
 - 2.4 Evaluation du module 3 : Qualité
 - 2.5 Evaluation du Module 5 : Bioéquivalence
3. Dialogue Public Privé
4. **Conclusion**

4. Conclusion

**Renforcement du
cadre
réglementaire**

**Le dialogue Public
Privé**

- * Garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques
- * Optimiser le processus de traitement des AMM en réduisant les délais

Merci pour votre attention

