

F.FEKI<sup>1</sup>, S.DABBECH<sup>1</sup>, S.TRIKI<sup>2</sup>, L.LAKHOUA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire national de contrôle des médicaments. <sup>2</sup>Direction de l'inspection pharmaceutique

Email: fatma.feki@yahoo.fr

**Introduction:** La procédure de l'enregistrement des médicaments génériques diffère selon l'autorité réglementaire. Cette étude a pour objectif de comparer les exigences réglementaires en Tunisie, en Europe et aux Etats Unis pour l'octroi de l'AMM.

**Matériels et méthodes :** Ce travail s'est basé sur l'étude du guide de l'enregistrement des médicaments en Tunisie de la direction de la pharmacie et du médicament, la « notice to applicant » de l'EMA et le CFR (Code of Federal Regulations) des Etats-Unis. Les critères de cette étude comparative sont :

- L'organisation des autorités de santé,
- Les exigences administratives (format du dossier d'AMM, procédure de recevabilité et délai de traitement du dossier )
- La fabrication du produit fini (nombre et taille des lots, validation du procédé de fabrication),
- Les spécifications du produit fini (norme de dosage adoptée),
- Les études de stabilité (nombre des lots, conditions climatiques, durée minimale acceptée)
- L'étude de bioéquivalence (présence de l'étude au moment du dépôt, taille du lot)

## Résultats et discussion:

Tableau 1: Organisation des autorités réglementaires

	Tunisie	Europe	USA
Institutions	DPM (M1, M5) LNCM (M3,M5)	EMA Agences nationales de chaque pays	FDA Bureaux locaux de 50 Etats
Nombre de pays impliqués	1 pays	27 pays	1 pays (50 Etats)

- Tunisie : L'implication de deux institutions différentes est à l'origine d'une lenteur administrative
- Europe : AMM centralisée accordée par l'EMA. Reconnaissance mutuelle entre les agences des pays membres

Tableau 2: Les exigences administratives

	Tunisie	Europe	USA
Format du dossier déposé	CTD en papier	eCTD	eCTD et format papier
Procédures d'enregistrement	1 procédure	4 procédures	1 procédure
Délai acceptabilité du dossier	NA	10 jours	14 jours
Délai de traitement de L'AMM ( 1ère réponse)	12 mois	210 jours	300 jours

- Tunisie : Check list (dossier complet = Dépôt / dossier incomplet = Refus).
- Europe et USA : une notification écrite, d'acceptation ou de refus du dossier, est envoyée au demandeur.
- L'absence du format eCTD en Tunisie ralentit le processus d'évaluation des dossiers d'AMM

Tableau 3: Fabrication du produit fini

	Tunisie	Europe	USA
Les référentiels	ICH/ PE/USP/ BP/JP	ICH/PE/ Phar nationales/ USP/JP	ICH/USP
Nombre de lots	2 lots	3 Lots	1 lot
Taille de lots	Pilote (1/10 du lot industriel)	Industrielle (min 100000 unités)	Industrielle ( min 100000 unités)
La validation du procédé de fabrication	Non exigée	Exigée	Non exigée

En Tunisie, le demandeur d'AMM s'engage à fournir les résultats de la validation du procédé de fabrication des 3 premiers lots industriels

Tableau 4: Les spécifications du produit fini

	Tunisie	Europe	USA
La norme de dosage de la substance active	95-105 % 90- 100% (si justification)	95- 105%	90- 100%

En Tunisie: la norme de dosage de la substance active suit celle de l'Europe .

Tableau 5: Les études de stabilité

	Tunisie	Europe	USA
Nombre de lots	2 lots pilotes	2 lots	1 lot
Conditions climatiques	25°C/60%- 40°C/75%	25°C/60%- 40°C/75%	25°C/60- 40°C/75%
Echéance au moment du dépôt du dossier	6 mois en acc et réel	6 mois en acc et réel	3 mois en acc et réel

Les exigences pour l'étude de stabilité en Tunisie s'accordent avec celles de l'Europe.

Tableau 6: L' étude de bioéquivalence

	Tunisie	Europe	USA
Présence de l'étude au moment du dépôt	Exigée	Exigée	Exigée

Après l'apparition du GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN en Janvier 2018 et de l'arrêté du 6 Juin 2020 relatif aux critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité dans le cadre de la bioéquivalence des médicaments génériques, la Tunisie s'est alignée aux exigences internationales en terme de bioéquivalence .

### Abréviations

EMA : European Medicines Agency.  
CFR : Code of Federal Regulations.  
DPM : la direction de la pharmacie et du médicament.  
FDA: Food and Drug medications.  
CTD: Common technical document Administration.  
LNCM: Laboratoire national de contrôle des ent.  
AMM: Autorisation de mise sur le marché.  
ICH: International conference on harmonisation.  
PE: Pharmacopée européenne.  
JP: Pharmacopée japonaise.  
USP: United states of pharmacopeia

### Références:

A. Rayneau. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament(hors génériques, homéopathie,médicaments orphelins,médicaments biologiques) 2010  
GUIDE DE L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS EN TUNISIE. 2016  
Gail A. Van Norman, M Drugs and Devices Comparison of European and U.S. Approval Processes 2016

**Conclusion:** Les exigences réglementaires en vigueur en Tunisie permettent de garantir la qualité et la sécurité des médicaments génériques. Néanmoins, la création d'une Agence du Médicament regroupant toutes les institutions permet de fluidifier la procédure administrative et d'avancer dans la mise en place des textes réglementaires assurant l'harmonisation avec l'Europe et les États-Unis. Dans ce cadre la mise en place de l'eCTD est une priorité.