



2° 16 - 295

Projet de décret n°du... (.....2014) modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 regeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

NOTE DE PRESENTATION

Faisant suite à la publication de la loi n°28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales et conformément aux dernières recommandations de l'OMS et normes internationales admises en la matière ; le présent projet vient modifier et compléter le décret n°2-12-198 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques du 12 juin 2012.

A cet effet, le présent décret prévoit de :

- présenter des définitions sur la bioéquivalence, la biodisponibilité, la spécialité de référence, les pathologies graves, la transposition industrielle latérale et la transposition d'échelle ascendante ;
- fixer les conditions nécessaires pour la réalisation des études de bioéquivalence pour les médicaments génériques fabriqués localement ainsi que pour les médicaments génériques importés en tant que produit fini ou en vrac ;
- déterminer et définir toutes les dispenses d'études de bioéquivalence, selon les formes pharmaceutiques, les différents dosages d'un médicament d'une même formulation, le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs ainsi que les études de la corrélation in vitro/in vivo.

Ce présent projet de décret a été élaboré en commun accord avec les différents représentants du secteur pharmaceutique.

Tel est l'objet du présent projet de décret

Le Ministre de la Santé

El Houssaine LOUARDI



<p><u>Pour contreseing :</u></p>	<p>Projet de décret n°du (.....) modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 regeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques</p>
<p>Le Ministre de la Santé</p>	<p>Le Chef du Gouvernement,</p> <p>Vu la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le Dahir n°1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006), notamment ses articles 2 et 8 ;</p> <p>Vu le dahir n°1-15-110 du 18 chaoul 1436 (4 août 2015) portant promulgation de la loi n°28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales ;</p> <p>Vu le décret n°2-12-198 du 21 regeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques ;</p> <p>Vu le décret n° 2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain ;</p> <p>Après délibération par le conseil du gouvernement réuni le,</p> <p style="text-align: center;">DECRETE :</p>
<p>Le Ministre de la Santé</p> <p><u>El Houssaine Louardi</u></p> <p>Le Ministre de la Santé</p> <p>El Houssaine LOUARDI</p>	<p>Article premier :</p> <p>L'article premier du décret n°2-12-198 susvisé est modifié et complété par les points 3,4, 5 et 6 suivants :</p> <p>« 3- Spécialité de référence : le médicament princeps avec lequel le « médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise « sur le marché en tant que spécialité générique, est censé être « interchangeable dans la pratique clinique. La spécialité de référence sera « donc le médicament innovant (princeps) commercialisé au Maroc ou dans « un autre pays, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies. « Si le médicament innovant (princeps) n'est plus commercialisé au niveau « internationale, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de « l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit se « référer aux listes des médicaments de référence publiées par « l'Organisation Mondiale de la Santé. Dans le cas où le médicament de « référence ne figure pas au niveau des dites listes, le ministre de la santé « désigne le médicament de référence qui peut être utilisé pour la « détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques « pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de « biodisponibilité ;</p> <p>« 4- Pathologies graves : maladies graves mettant en jeu le pronostic vital « du patient et nécessitant une efficacité thérapeutique ;</p> <p>« 5-Transposition industrielle latérale : transfert du procédé de fabrication « d'un médicament du site de fabrication situé au Maroc ou à l'étranger, a un « ou plusieurs sites de fabrication installés au Maroc. Dans ce cas, le procédé « de fabrication ainsi que la composition qualitative et quantitative du « produit fini doivent rester identiques, et les équipements de fabrication « doivent être identiques ou équivalents ;</p>

« 6- Transposition d'échelle ascendante "scale up" : Augmentation de la taille des
« lots par l'augmentation de la capacité de production lors de la fabrication des lots
« industriels. »

Article 2.- L'article 2 du décret n° 2-12-198 précité est modifié et complété par les articles 2 bis, 2 ter et 2 quater suivants :

« **article 2 bis.-** les études de bioéquivalence doivent être réalisées conformément « aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, dans des centres agréés par « les autorités compétentes. »

« **article 2 ter.-** pour les médicaments génériques fabriqués localement ou importés en « intermédiaire, les études de bioéquivalence sont à réaliser sur le premier lot industriel
« libéré par le pharmacien responsable conformément aux spécifications du dossier de
« demande d'autorisation de mise sur le marché, même si ce dossier comporte déjà une
« étude de bioéquivalence réalisée dans le pays d'origine. Le cas échéant, les études de
« bioéquivalence pour les formes orales solides à action systémique peuvent être réalisées
« sur un lot pilote tel que défini au niveau du décret n° 2-14-841 susvisé, avec confirmation
« par des études de dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle ascendante.

« Si la taille du lot industriel est inférieure à 100.000 unités, les études de
« bioéquivalence doivent être réalisées sur le même lot industriel.

« Si le fabricant a réalisé une transposition industrielle latérale prouvée, l'étude
« de bioéquivalence, réalisée dans le pays d'origine, n'est pas obligatoirement refaite au
« Maroc. Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur
« d'autorisation de mise sur le marché, doit fournir le profil de dissolution comparatif du
« générique fabriqué localement avec le médicament princeps. »

« **article 2 quater.-** pour les médicaments génériques importés en tant que produit « fini
ou en vrac, l'étude de bioéquivalence réalisée à l'étranger est acceptée à condition
« qu'elle doit avoir été réalisée sur un lot industriel, ou le cas échéant, sur un lot pilote
« pour les formes orales solides à action systémique, avec confirmation par des études de
« dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle ascendante ;

« Si la taille du lot industriel est inférieure à 100.000 unités, les études de
« bioéquivalence doivent être réalisées sur le même lot industriel. »

Article 3.- Les dispositions de l'article 4 du décret n° 2-12-198 précité, sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

« **article 4.-** en application des dispositions de l'alinéa 6 de l'article 2 de la loi n° 17-04
« susvisée, sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux
« critères suivants, en cas:

« 1. de duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une « spécialité
« générique commercialisée ayant fait l'objet d'une bioéquivalence validée par le
« ministère de la santé et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et le
« fabricant du principe actif sont les mêmes que ceux « du médicament dupliqué ;

« 2. de duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité
« princeps commercialisée et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et
« le fabricant du principe actif sont les mêmes que ceux du médicament dupliqué ;

- « 3. de dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes
- « pharmaceutiques, sur les différents dosages d'un médicament d'une même
- « formulation, sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des
- « principes actifs ainsi que sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC)
- « sont fixées par arrêté du ministre de la santé.»

Article 4.- Les dispositions de l'article 5 du décret n° 2-12-198 précité, sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

- « **article 5.-** toute modification majeure susceptible d'avoir des répercussions
- « significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament générique
- « commercialisé au Maroc, doit faire l'objet d'une étude de bioéquivalence.
- « Toutefois, l'établissement pharmaceutique industriel titulaire d'autorisation de mise
- « sur le marché de ce médicament générique objet de cette modification majeure peut
- « justifier la non soumission de l'étude de bioéquivalence, par une documentation
- « appropriée, à condition que cette dernière soit évaluée et validée par le ministère de
- « la santé. »

Article 5.- Le premier alinéa de l'article 6 du décret n°2-12-198 susvisé est modifié et complété comme suit :

- « article 6.- nonobstant les dispositions de l'alinéa 2 de l'article 4 ci-dessus, les
- « études de bioéquivalence demeurent requises pour les médicaments suivants du fait que
- « la différence de biodisponibilité peut affecter l'équivalence thérapeutique de ces
- « médicaments avec les spécialités de référence :

« a) Les médicaments suivants à action systémique administrés par voie orale :

- « médicaments à usage critique, destinés à traiter des pathologies graves,
- « nécessitant une efficacité thérapeutique;
- « médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- « médicaments ayant des problèmes de biodisponibilité connus, et
- « médicaments ayant une pharmacocinétique compliquée par une
- « absorption incomplète, par une élimination ou par un métabolisme élevé
- « lors du premier passage ;
- « médicaments dont les principes actifs ont des propriétés
- « physicochimiques défavorables notamment une instabilité ou une faible
- « solubilité. »

Article 6.- Les dispositions de l'article 7 du décret n° 2-12-198 précité, sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

- « article 7.- Sont fixées par arrêté du ministre de la santé, les conditions
- « nécessaires pour la réalisation des études de bioéquivalence. »

Article 7.- Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret qui prend effet après l'expiration d'un délai de 1 mois à compter de sa date de publication au bulletin officiel.

Fait à Rabat, le.....
Le Chef du Gouvernement