

Royaume du  
Maroc

Ministère de la  
Santé

Le Ministre de la Santé

El Housseine LOUARDI

Visa :  
Le Secrétaire  
Général du  
Gouvernement

Arrêté du ministre de la santé n° ..... du .....(.....) fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques

Le Ministre de la Santé

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 ;

Vu le décret n° ..... du .....(.....) modifiant et complétant le décret n° 2-12-198 du 21 rejab 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques,

**Arrête :**

**Section I :**

**Conditions de réalisation des études de bioéquivalence**

**Chapitre Premier**

*Conception de l'étude*

**Article Premier :** Le nombre d'études et la conception de l'étude dépendent des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, de ses caractéristiques pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans la composition, et doivent être justifiés en conséquence.

**Article 2 :** Si deux formulations sont comparées, une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, en deux séquences est recommandée.

Les périodes de traitement doivent être séparées par une période d'épuration (Wash out) suffisante pour assurer que les concentrations de médicaments sont en dessous de la limite inférieure de la quantification bioanalytique chez tous les sujets au début de la deuxième période. Dans ce cas, au moins 5 demi-vies ( $t_{1/2}$ ) terminales d'élimination sont nécessaires pour atteindre cet objectif.

Dans certaines circonstances, à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, d'autres modèles bien établis pourraient être considérés :

- Conception en parallèle pour des principes actifs ayant des demi-vies très longues ;
- Conception répliquée pour des principes actifs ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables.

La réalisation d'une étude à doses multiples chez des patients est acceptable si une étude à dose unique ne peut pas être réalisée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance, ou si une étude à dose unique n'est pas possible chez les patients.

## **Chapitre II** *Critères de choix des sujets*

**Article 3 :** Le nombre de sujets à inclure dans l'étude de bioéquivalence doit être fondé sur un calcul de la taille appropriée de l'échantillon.

Le nombre de sujets évaluables dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12.

**Article 4 :** Pour réduire la variabilité non liée à des différences entre les produits, les études de bioéquivalence doivent être effectuées chez des volontaires sains à moins que le médicament présente des problèmes de sécurité qui rend son utilisation chez ces volontaires sains non éthique.

**Article 5 :** Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être clairement énoncés dans le protocole. Les sujets doivent être âgés de 18 ans à 55 ans et avoir de préférence un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 30 kg/m<sup>2</sup>.

Les sujets doivent être examinés en se basant sur les antécédents médicaux, les examens physiques et les analyses biologiques.

Les Sujets pourraient appartenir aux deux sexes, mais le risque pour les femmes en âge de procréer doit être envisagé. Les sujets doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents connus d'abus d'alcool ou de drogue.

Le phénotypage et/ou génotypage des sujets peuvent être étudiés pour des raisons de sécurité ou des raisons pharmacocinétiques.

**Article 6 :** Dans les études de conception en parallèle, les groupes de traitement (référence et générique) doivent être comparables en prenant en compte toutes les variables connues qui peuvent affecter la pharmacocinétique de la substance active tel que l'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme, l'état métabolique. Il s'agit d'une condition préalable essentielle pour la validité des résultats de ces études.

Si le principe actif étudié est connu pour avoir des effets néfastes, des effets pharmacologiques ou des risques considérés comme inacceptables pour les volontaires sains, il est nécessaire d'inclure des patients au lieu des volontaires sains, avec des précautions et des supervisions appropriées.

### **Chapitre III** *Conduite de l'étude*

**Article 7 :** Les conditions de l'étude doivent être normalisées afin de minimiser la variabilité de tous les facteurs qui interviennent à l'exception de ceux relatifs aux produits testés. Par conséquent, il est recommandé de normaliser le régime alimentaire, l'apport hydrique et l'exercice physique.

Le moment de la journée pour l'alimentation doit être précisé. Les sujets doivent être à jeûn pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf exception justifiée.

**Article 8 :** L'apport hydrique peut influencer le passage gastrique des formes pharmaceutiques administrées par voie orale, les médicaments (référence et générique) doivent être administrés avec un volume normalisé d'eau (150 ml à 250 ml).

**Article 9 :** Si l'étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, aucune nourriture n'est permise dans un délai minimal calculé en fonction des paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Les repas pris après la prise du médicament doivent être normalisés en ce qui concerne la composition et la durée d'administration pendant une période de temps adéquate.

Dans le cas où l'étude doit être réalisée après repas, le moment de l'administration du médicament par rapport à l'apport alimentaire doit suivre les recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.

**Article 10 :** Les sujets doivent s'abstenir de nourriture et de boissons qui peuvent interagir avec la circulation sanguine, les fonctions digestive, hépatique ou rénale (tel que des boissons alcoolisées ou certains jus de fruits comme le jus de pamplemousse) pendant une période adéquate avant et pendant l'étude.

**Article 11 :** Les sujets ne doivent pas prendre tout autre médicament concomitant (y compris les remèdes à base de plantes) pour une période appropriée, avant et pendant l'étude. Les contraceptifs sont toutefois autorisés.

Dans le cas où un traitement concomitant est inévitable et un sujet a pris d'autres médicaments (même une seule prise), par exemple pour traiter des événements indésirables tels que des maux de tête, cette prise doit être signalée (en précisant la dose et la durée d'administration) et les effets possibles sur les résultats de l'étude doivent être abordés et discutés.

Dans de rares cas, l'utilisation d'une médication concomitante est nécessaire pour tous les sujets pour des raisons de sécurité ou de tolérance telle que les antagonistes opioïdes ou les antiémétiques. Dans ce cas, le risque d'une interaction médicamenteuse potentielle ou des interférences bioanalytiques qui peuvent influencer les résultats doivent être abordés et discutés.

## Chapitre IV

### *Les temps d'échantillonnage*

**Article 12 :** Un nombre suffisant d'échantillons, pour bien décrire le profil cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps [ $C = f(T)$ ], doit être recueilli.

Le programme d'échantillonnage doit comprendre un échantillonnage fréquent aux alentours du  $T_{max}$  (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale  $C_{max}$ ) pour avoir une estimation fiable de l'exposition maximale.

Le programme d'échantillonnage doit être prévu pour éviter d'atteindre la  $C_{max}$  dans les premiers points de la courbe  $C = f(T)$ .

**Article 13 :** Le programme d'échantillonnage doit couvrir une grande partie de la courbe  $C = f(T)$  pour fournir une estimation fiable de l'exposition au médicament, qui n'est atteinte que si l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps  $t$  [ $AUC_{(0-t)}$ ] couvre au moins 80% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [ $AUC_{(0-\infty)}$ ].

Au moins trois à quatre échantillons sont nécessaires pendant la phase log-linéaire terminale afin d'estimer de manière fiable la constante de la vitesse terminale d'élimination, qui est nécessaire pour une estimation fiable de l' $AUC_{(0-\infty)}$ .

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à  $T=72h$  [ $AUC_{(0-72h)}$ ] peut être utilisée comme alternative à l' $AUC_{(0-t)}$  pour la comparaison de l'étendue d'exposition de la phase d'absorption couverte jusqu'à 72h pour des formulations à libération immédiate. Dans ce cas, une période d'échantillonnage de plus de 72h n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, indépendamment de la demi-vie du médicament.

**Article 14 :** Si l'urine est utilisée comme liquide de prélèvement biologique, l'urine doit normalement être collectée pendant une durée minimale égale à trois fois la demi-vie de l'élimination terminale.

Toutefois, conformément aux recommandations sur l'échantillonnage du plasma, l'urine n'a pas besoin d'être collectée pendant plus de 72h pour les formulations à libération immédiate. Si le taux d'excrétion est à déterminer, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible pendant la phase d'absorption.

## **Chapitre V**

### *Conditions à Jeûn ou après prise d'un repas standard*

**Article 15 :** En général, une étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, car cela est considéré comme la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les deux formulations (référence et générique).

Pour les médicaments où le RCP du médicament de référence recommande une prise à jeun ou indépendamment de l'apport alimentaire, l'étude de bioéquivalence doit donc être effectuée à jeun.

Si le RCP du médicament de référence recommande la prise du médicament après repas, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée après la prise d'un repas standard.

**Article 16 :** Dans les études de bioéquivalence réalisées après repas, la composition du repas est recommandé être en concordance avec les spécifications du RCP du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est mentionnée dans le RCP du médicament de référence, le repas doit être un repas riche en graisses (environ 50% de la teneur totale en calories du repas) et à haute teneur en calories (environ 800 à 1000 kcal). Ce repas test devrait tirer environ 150, 250 et 500-600 kcal provenant respectivement des protéines, des glucides et des lipides.

La composition du repas doit être décrite en teneur en protéines, glucides et matières grasses [indiquée en grammes, en calories et en teneur en calories relative (%)].

## **Chapitre VI**

### *Paramètres pharmacocinétiques d'investigation*

**Article 17 :** Le temps réel de l'échantillonnage doit être utilisé dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

Dans les études de bioéquivalence à dose unique, l' $AUC_{(0-t)}$ , l' $AUC_{(0-\infty)}$ , l'aire résiduelle, la  $C_{max}$ , le  $T_{max}$  et le  $t_{1/2}$  devraient être déterminés.

Dans les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate à doses répétées, l' $AUC_{(0-\tau)}$  [aire sous la courbe de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre (SS: steady state)],  $C_{max,ss}$  [concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre], et  $T_{max,ss}$  [temps nécessaire pour atteindre  $C_{max,ss}$ ] doivent être déterminés.

Lors de l'utilisation des données urinaires,  $Ae_{(0-t)}$  [excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant t] et, le cas échéant,  $R_{max}$  [taux maximal de l'excrétion urinaire] doivent être déterminés.

Les méthodes non compartimentales doivent être utilisés pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques dans les études de bioéquivalence. L'utilisation de méthodes compartimentales pour l'estimation de ces paramètres n'est pas acceptable.

## Chapitre VII Le composé d'origine ou ses métabolites

**Article 18 :** l'évaluation de la bioéquivalence devrait être basée sur la mesure des concentrations du composé parent (principe actif).

Pour les Prodrogues inactives, la démonstration de la bioéquivalence pour le composé parent (principe actif) est recommandée. Le métabolite actif n'a pas besoin d'être mesuré.

Pour certains Prodrogues ayant de faibles concentrations plasmatiques et rapidement métabolisés, l'étude de bioéquivalence avec le composé parent est difficile à démontrer. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence avec le principal métabolite actif sans mesure de la molécule mère, sous réserve de présenter toutes les données disponibles justifiant que l'exposition au métabolite reflétera celle du principe actif et que la formation de ce métabolite n'est pas saturée aux doses thérapeutiques.

## Chapitre VIII *Utilisation des données urinaires*

**Article 19 :** L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme substitut aux concentrations plasmatiques peut être acceptable pour déterminer le degré d'exposition dans le cas où il est impossible de mesurer de manière fiable le profil plasmatique de la  $C=f(t)$  du principe actif.

L'utilisation de données urinaires doit être soigneusement justifiée si elles sont utilisées pour estimer le pic de l'exposition.

Si la  $C_{max}$  plasmatique peut être déterminée d'une manière fiable, celle-ci devrait être combinée avec les données urinaires afin de déterminer l'ampleur de l'exposition pour évaluer la bioéquivalence.

Lors de l'utilisation des données urinaires, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter toutes les données disponibles justifiant que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique.

## Chapitre IX *Substances endogènes*

**Article 20 :** Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base soustractive standard (soit la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène), de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent uniquement aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement.

## Chapitre X

### *Méthode bioanalytique*

**Article 21 :** Les méthodes bioanalytiques utilisées doivent être bien caractérisées, entièrement validées et documentées pour obtenir des résultats fiables qui peuvent être interprétées convenablement.

La validation de la méthode doit être effectuée en utilisant des échantillons de matrice biologique avec calcul du rendement d'extraction.

**Article 22 :** Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui sont essentielles pour assurer l'acceptabilité de la performance et de la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes :

- La sélectivité,
- La limite inférieure de quantification,
- La fonction de réponse (performance de la courbe de calibration),
- L'exactitude,
- La précision, et
- La stabilité.

**Article 23 :** Une Ré-analyse des échantillons de l'étude doit être prédéfini dans la procédure de bioanalyse avant le démarrage réel de l'analyse des échantillons. La ré-analyse des échantillons soumis pour une raison pharmacocinétique n'est pas acceptable.

## Chapitre XI

### *Limites d'acceptation*

**Article 24 :** la limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est en générale de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales.

Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré (90,00% à 111,11%).  
Si la  $C_{max}$  est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90,00 à 111,11%.
- Médicaments très variables : L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée. Pour cela l'étude de bioéquivalence doit être menée en design répété, avec démonstration que la variabilité intra-individuelle de  $C_{max}$  du princeps dans l'étude est supérieure (>) à 30%.  
Dans ce cas, l'intervalle d'acceptation de  $C_{max}$  peut être élargi à un maximum de 69,84 à 143,19%.  
La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00%, indépendamment de la variabilité.

## Chapitre XII

### *Analyse statistique*

**Article 25 :** L'évaluation de la bioéquivalence est faite à un intervalle de confiance (IC) de 90% pour le rapport des moyennes géométriques (générique/référence) des paramètres considérés, avec l'hypothèse nulle de bio-inéquivalence au niveau de significativité de 5%.

Le modèle précis qui peut être utilisé pour l'analyse doit être pré-spécifié dans le protocole.

L'analyse statistique doit tenir compte des sources de variation qui peuvent avoir un effet sur la variabilité des résultats.

Les données doivent être transformées avant leur analyse à l'aide d'une transformation logarithmique.

**Article 26 :** Les paramètres pharmacocinétiques considérés doivent être analysés à l'aide du test ANOVA (analyse de variance), sauf pour le  $T_{max}$  (temps nécessaire pour atteindre  $C_{max}$ ) et le  $t_{1/2}$  (temps de demi-vie plasmatique) qui doivent être analysés par un test non paramétrique tel que le test de Wilcoxon.

Les termes qui doivent être utilisés dans le modèle ANOVA sont généralement : la séquence, les sujets associés aux séquences, la période et la formulation.

## Chapitre XIII

### *Rapport d'étude de bioéquivalence*

**Article 27 :** Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit comporter une documentation complète incluant le protocole, la conduite et l'évaluation. Il doit être rédigé conformément au présent arrêté et être signé par l'investigateur principal.

Les noms et les affiliations des investigateurs, le site de l'étude et la période de réalisation de l'étude doivent être indiquées. Les certificats d'audits, si disponibles, doivent être inclus dans le rapport.

**Article 28 :** Le rapport de l'étude doit inclure la preuve que le choix du médicament de référence est conforme aux articles 1 et 7 du décret n° ..... relatif à la Bioéquivalence des médicaments génériques. Cela devrait inclure le nom de la spécialité de référence, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le nom du fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat.

Le nom et la composition du produit générique utilisé dans l'étude devraient être fournis. Le numéro et la taille du lot, les dates de fabrication et de péremption doivent être précisées.

Les bulletins d'analyse des lots (référence et générique) réalisés par le demandeur d'AMM et qui sont utilisés dans l'étude de bioéquivalence, doivent être annexés au rapport de cette étude.



**Article 29 :** Les concentrations, les données pharmacocinétiques et les analyses statistiques doivent être présentés en détails.

Des données suffisamment détaillées pour permettre la vérification des paramètres pharmacocinétiques et de l'analyse statistique, tel que des données sur les temps réels de prélèvement sanguin, les concentrations du principe actif, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sujet dans chaque période et le schéma de randomisation, doivent être fournis dans un format électronique approprié (fichiers Word ou Excel).

**Article 30 :** Le rapport de validation de la méthode bioanalytique doit être inclus dans le module 5.

Les Profils de dissolution comparatifs doivent être fournis. Dans le cas où les résultats de la dissolution comparative in vitro ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, les résultats de l'étude de bioéquivalence sont pris en compte. Cependant, les raisons possibles de l'écart doivent être adressées et justifiées.

## Section II

### Dispenses des études de bioéquivalence in vivo

#### Chapitre premier

##### *Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques*

**Article 31 :** En application des dispositions de l'article 5 du décret N°... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux critères scientifiques suivants, en cas :

1. d'administration par voie parentérale en solution aqueuse ou en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse : Les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires pour les médicaments administrés par voies parentérales en solution aqueuse, contenant le même principe actif avec les mêmes excipients ou des excipients similaires à des concentrations comparables. Certains excipients (antioxydants, conservateurs, tampons,...) peuvent être différents s'ils n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit.
2. de présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral ;
3. de présentation à reconstituer sous forme de solution aqueuse se présentant en poudre ou en comprimé effervescent ;

Les médicaments répondant aux critères 2 et 3 ci-dessus doivent contenir des principes actifs aux mêmes concentrations molaires et des excipients essentiellement comparables sur le plan concentration. Si la formulation comporte des excipients qui peuvent affecter le transit gastro-intestinal tel que le sorbitol ou le mannitol, ou des excipients qui peuvent affecter l'absorption (tensio-actifs ou d'excipients qui peuvent influencer les protéines de transport), ou la solubilité in vivo (des co-solvants) ou la stabilité in vivo du principe actif, une étude de bioéquivalence doit être effectuée, sauf si des différences dans les concentrations de ces excipients peuvent être convenablement justifiées par référence à d'autres données.

4. d'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse : si les deux formulations (référence et générique) contiennent les mêmes excipients aux mêmes concentrations molaires ou essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables. Certains excipients conservateurs, tampons, isotonisants peuvent être différents si leur usage n'affecte pas la sécurité ou l'efficacité du produit. La méthode et les moyens d'administration doivent également être les mêmes que la référence approuvée, sauf justification contraire.
5. d'administration par voie topique sans action systémique sous forme de solution aqueuse ou sous forme semi-solide ;
6. d'administration par voie rectale et vaginale sous forme de solution aqueuse ;

Les médicaments répondant aux critères 5 et 6 ci-dessus doivent contenir les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables par rapport au médicament de référence.

7. de nébulisat ou spray nasal, pour les médicaments sous formes de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires et contenant les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations et des excipients essentiellement similaires à des concentrations comparables. Des excipients différents peuvent être intégrés s'il n'y a pas d'effet sur la sécurité et sur l'efficacité du produit.
8. de gaz médicaux.

**Article 32 :** Pour les formes pharmaceutiques à usage local (voies orale, nasale, pulmonaire, oculaire, cutanée, rectale, et vaginale) destinées à agir localement au niveau du site d'application, Chaque fois que l'exposition systémique résultant de l'application locale des médicaments à action locale, entraîne un risque d'effets indésirables systémiques, l'exposition systémique doit être mesurée. Il doit être démontré que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le générique que pour le médicament de référence.

## **Chapitre II :**

### *Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation*

**Article 33 :** En application des dispositions de l'article 5 du décret N°.... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, sont dispensés des études de bioéquivalence, les différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site, lorsque :

- La composition qualitative des différents dosages est la même,
  - ✓ Et le rapport entre principes actifs et excipients est le même pour tous les dosages. Ce rapport peut être différent pour les excipients d'enrobage, les colorants, les arômes et les excipients des gélules dans le cas des formulations à libération immédiate.
  - ✓ Et dans le cas des faibles dosages des principes actifs, le rapport entre les quantités des différents excipients est le même, sauf la quantité du diluant qui peut être différente pour compenser la quantité en principe actif ;
  - ✓ Et une étude de bioéquivalence a été effectuée sur au moins le dosage le plus élevé, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité pour les principes actifs à pharmacocinétique linéaire dans la zone thérapeutique ou non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la

concentration plasmatique (AUC) plus que proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.

Ou une étude de bioéquivalence a été effectuée sur le dosage le plus élevé et le dosage le plus faible, pour les principes actifs à pharmacocinétique non linéaire caractérisée par une augmentation des aires sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) moins proportionnelle par rapport à l'augmentation des doses.

- Une étude de la dissolution comparative in vitro a été effectuée entre le(s) dosage(s) inclus(s) dans l'étude de bioéquivalence et les autres dosages exonérés.

### Chapitre III

#### *Dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs*

**Article 34 :** Pour les formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique, les études de la dissolution in vitro peuvent être utilisées pour démontrer l'équivalence entre un médicament générique et une spécialité de référence dans les cas suivants :

- a) - Le principe actif a une solubilité élevée et une perméabilité complète (classe I du système de classification biopharmaceutique) ; et
  - La dissolution in vitro du produit fini est soit très rapide (> 85% en 15 min) ou aussi rapide (> 85% en 30 min) par comparaison avec le médicament de référence.
- b) - Le principe actif a une solubilité élevée et une perméabilité limitée (classe III du système de classification biopharmaceutique) ; et
  - La dissolution in vitro est très rapide (> 85% en 15 min) par comparaison avec le médicament de référence.

Pour les médicaments répondant aux critères a) et b) cités ci-dessus, Les excipients susceptibles d'influencer la biodisponibilité doivent être qualitativement et quantitativement les mêmes. En général, l'utilisation des mêmes excipients en quantités similaires est préférable. Aussi le profil de la dissolution comparative, lorsqu'il est requis, entre le générique et le princeps doit être similaire pour chaque dosage compte tenu des exigences spécifiques citées dans l'article 38 ci-après.

**Article 35 :** Pour l'application des exigences de l'article 34 ci-dessus, il est fait référence aux données figurant au niveau des listes publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé, ou au niveau des journaux et revues scientifiques reconnus à l'échelle internationale.

S'il est dans l'incapacité de fournir ces données de la littérature, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit démontrer la solubilité et la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) conformément aux exigences mentionnées au niveau des articles 36 et 37 ci-après.

**Article 36 :** L'étude de la solubilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite en respectant les exigences suivantes :

- Quantité : la dose unique maximale du principe actif (mg),
- Milieux de dissolution : minimum, 3 solutions tampons autorisées dans cet intervalle [de préférence à un pH de 1,2 (HCl) - 4,5 (Tampon Acétate) et 6,8 (tampon phosphate)] et en plus au pKa, si elle est dans l'intervalle du pH indiqué,
- Volume du milieu : inférieur ou égal à ( $\leq$ ) 250 ml,

- Température : 37 plus ou moins ( $\pm$ ) 1 °C,
- Répétitions : au moins deux pour chaque pH,
- Méthode : méthode par agitation en flacon ou méthode similaire avec justification,
- La vérification du pH doit être faite avant et après ajout du principe actif.

Dans ces conditions :

- Un principe actif est considéré comme hautement soluble si la dose thérapeutique maximale se dissout entièrement dans 250 ml ou moins de solvant à tous les pH de la plage physiologique (1,2 à 6,8) à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .
- Un principe actif est considéré comme faiblement soluble si la dose thérapeutique maximale ne se dissout pas complètement dans 250 ml de solvant à tout pH compris dans la plage physiologique (1,2 à 6,8) à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

**Article 37** : L'étude de la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite selon l'une des méthodes suivantes :

- Une étude de l'absorption in vivo chez l'être humain qui peut se faire soit par étude du bilan de masse ou étude de biodisponibilité absolue ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vivo chez l'animal ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vitro sur des lignées cellulaires Caco2, ou d'autres lignées cellulaires appropriées, validées. Cette dernière méthode est valable uniquement pour les principes actifs passivement transportés.

Dans ces conditions :

- Un principe actif est considéré comme hautement perméable si le taux de l'absorption est supérieur ou égal à ( $\geq$ ) 85 % de la dose administrée.
- Un principe actif est considéré comme faiblement perméable si le taux de l'absorption est inférieur à ( $<$ ) 85 % de la dose administrée.

**Article 38** : l'étude de la dissolution comparative entre le générique et le princeps doit être faite pour chaque dosage en respectant les exigences suivantes :

- Quantité : une unité de la concentration pour laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée ;
- Méthode : appareil à palette ou appareil à panier ;
- Vitesse d'agitation :
  - ✓ Appareil à palette : 50 tr/min ou 75 tr/min,
  - ✓ Appareil à panier : 100 tr/min ;
- Milieux de dissolution : tampons aqueux à pH 1,0 à 1,2 - 4,5 et 6,8 ;
- Volume du milieu : inférieur ou égal à ( $\leq$ ) 900 ml ;
- Température du milieu :  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  ;
- Temps d'échantillonnage : 10, 15, 20, 30 et 45 min ;
- Répétitions : au moins 12 unités par dosage et par pH ;

L'étude de la dissolution comparative entre le générique et le médicament de référence doit obligatoirement comporter un rapport de la validation analytique.

Les résultats doivent comporter un tableau récapitulatif des résultats individuels, un calcul des moyennes avec coefficient de variation (CV%), un résumé graphique, et un calcul du facteur de similarité  $f_2$  si nécessaire.

**Article 39 :** Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux principes actifs ou plus en combinaisons fixes si tous principes actifs appartiennent aux classes I ou III du système de classification biopharmaceutique et si les excipients répondent aux conditions énoncées dans l'article 34 ci-dessus. Sinon l'étude de bioéquivalence in vivo est nécessaire.

**Article 40 :** Les dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs ne sont pas applicables en cas :

- De formulations sublinguales, buccales,
- De formulations orodispersibles si absorption dans la cavité buccale.

**Article 41 :** Le rapport d'étude d'une dispense des études de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs doit obligatoirement comporter une évaluation du risque (sécurité et efficacité) d'une décision incorrecte de dispense en termes de santé publique et les risques pour les patients individuels.

#### **Chapitre IV :**

*Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC)*

**Article 42 :** La corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) est un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété in vitro d'une forme pharmaceutique orale (généralement le taux ou la quantité du principe actif dissoute) et une réponse pertinente in vivo (par exemple, la concentration plasmatique du principe actif ou la quantité du principe actif absorbée).

**Article 43 :** les études de la bioéquivalence peuvent être remplacées par des études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) du niveau A qui établit une relation étroite (point par point) entre la vitesse de dissolution in vitro et la vitesse d'entrée in vivo (absorption dans l'organisme).

Rabat, le ..... (.....)  
Le Ministre de la Santé

**Le Ministre de la Santé**  
**El Houssaine LOUARDI**