



## **Note de présentation du projet de décret n°....du .....relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques**

Ce projet de décret pris en application des dispositions de la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, consacre l'obligation légale consistant à démontrer la bioéquivalence d'un médicament générique avec son médicament de référence et ce, avant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché. Il fixe également les critères scientifiques justifiant la dispense des études de bioéquivalence tout en apportant une définition précise à la notion de bioéquivalence, de biodisponibilité et à celle de spécialité de référence, une première dans le dispositif juridique marocain.

Lorsque l'établissement pharmaceutique industriel souhaite commercialiser un générique, il doit prouver par des essais protocolisés que ce générique est bioéquivalent au médicament de référence. Ceci-dit, une clause de dispense de ces études reste indispensable pour certains médicaments répondant à des critères précis et listés spécifiquement dans le présent décret.

La biodisponibilité qui est un processus scientifique relatant la quantité de principe actif atteignant la circulation générale et le temps nécessaire à sa libération dans l'organisme doit être identiquement la même pour un médicament original que pour son médicament générique, cette similitude de biodisponibilité est attestée par des études de bioéquivalence.

L'exigence de ces études est bénéfique aussi bien pour les génériques destinés à la consommation locale, en garantissant leur qualité équivalente au médicament princeps, levant ainsi toute méfiance de la part des professionnels de santé et des patients quand à la qualité et l'efficacité de ces médicaments, que pour ceux destinés aux marchés d'exportation en leur garantissant un certain niveau de notoriété et de compétitivité par rapport à leurs concurrents.

# Projet de Décret n° 2-10-455 du.....relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

## Le premier ministre

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 son article 2 paragraphe 6.

Après examen par le conseil des ministres réuni le .....

## DECRETE

### ARTICLE PREMIER

Pour l'application du paragraphe 6 de l'article 2 de la loi n°17-04 susvisée, on entend par :

- 1. Bioéquivalence :** L'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.
- 2. Biodisponibilité :** La quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique et absorbée, qui pénètre dans la circulation générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.
- 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 original titulaire d'une Autorisation de Mise sur le Marché au Maroc.

Lorsque la spécialité originale n'est pas disponible sur le marché national, la spécialité de référence dans son pays d'origine ou, le cas échéant, la première spécialité disposant de données cliniques, autorisée et commercialisée dans un pays tiers en tant que médicament de référence, peut être utilisée comme médicament de référence.

## **ARTICLE 2**

Conformément aux dispositions de l'article 8 de la loi n°17-04 précitée, la démonstration de la bioéquivalence est obligatoire pour tout médicament générique fabriqué localement ou importé sous réserve des dispenses prévues au présent décret.

Pour les médicaments génériques fabriqués localement, les études de bioéquivalence sont à réaliser sur le premier lot industriel déclaré conforme aux spécifications du dossier pharmaceutique de demande d'AMM par le ministère de la santé.

Pour les médicaments génériques importés, la bioéquivalence doit avoir été réalisée sur au moins un lot industriel.

Les études de bioéquivalence doivent être réalisées dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur en matière d'essais cliniques.

## **ARTICLE 3**

Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique présentée comme générique d'une spécialité de référence doit comporter, outre les pièces constituant le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, une étude de bioéquivalence.

L'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché se fera dans le respect de la réglementation en vigueur et celle-ci ne sera octroyée qu'après évaluation et validation des études de bioéquivalence par le ministère de la santé.

## ARTICLE 4

En application des dispositions de l'article 2, paragraphe 6 de la loi n°17 - 04 précitée, sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux critères scientifiques suivants, en cas :

1. de duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité ayant fait l'objet d'une bioéquivalence validée par le ministère de la santé et commercialisée et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et le fabricant du principe actif sont identiques par rapport au médicament de référence ;
2. d'administration par voie parentérale en solution aqueuse ;
3. de présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral ;
4. de présentation en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse ;
5. d'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse. Certains excipients conservateurs, tampons, isotonisants peuvent être différents si leur usage n'affecte pas la sécurité ou l'efficacité du produit ;
6. d'administration par voie topique ou par voie rectale sous forme de solution aqueuse ;
7. de nébulisat ou spray nasal, pour les médicaments sous formes de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires ;
8. de différents dosages d'un médicament d'une même formulation dont la pharmacocinétique est linéaire dans la zone thérapeutique, la composition qualitative est la même, le ratio principe actif/excipient est similaire, fabriqués par le même producteur sur le même site, et dont au moins un des dosages a subi une étude de bioéquivalence ;
9. de gaz médicaux.

## ARTICLE 5

Les médicaments répondant aux critères 2 à 7 de l'article 4 ci-dessus doivent contenir le même principe actif que la spécialité de référence, aux mêmes concentrations molaires et essentiellement les mêmes excipients similaires à des concentrations comparables.

Des excipients et dispositifs différents peuvent être utilisés dans la formulation ou l'administration du médicament s'il n'y a pas d'effet sur la sécurité et l'efficacité.

Dans le cas où un excipient différent de celui contenu dans la spécialité de référence est ajouté, il incombe au demandeur de l'AMM ou à l'établissement pharmaceutique industriel de démontrer l'absence de conséquence sur l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que la similarité des excipients. Si ces éléments ne sont pas fournis et n'ont pas fait l'objet de publication, le demandeur de l'AMM ou l'établissement pharmaceutique industriel devront démontrer par des études appropriées que les différences au niveau des excipients et des dispositifs n'affectent pas les performances du produit.

## ARTICLE 6

Nonobstant les dispositions des articles 4 et 5 ci-dessus, les études de bioéquivalence demeurent requises quand la différence de biodisponibilité peut affecter l'équivalence thérapeutique :

a/ pour les médicaments suivants à action systémique administrés par voie orale:

- \* Médicaments à usage critique ;
- \* Médicaments à faible marge thérapeutique ;
- \* Médicaments comportant des principes actifs connus pour une biodisponibilité complexe ;
- \* Médicaments dont les matières premières présentent des propriétés physico-chimiques complexes ;

b/ des médicaments administrés par voie non orale non parentérale et à action systémique ;

c/ des médicaments à action systémique et à libération modifiée ;

d/ des médicaments contenant plusieurs principes actifs dont l'un nécessite des études de bioéquivalence ;

e/ des médicaments à action locale qui ne doivent pas passer dans la circulation générale.

Dans les cas cités aux points a, b, c, d, et e du présent article, l'équivalence est établie à travers différents types d'études telles que les études cliniques comparatives, les études pharmacocinétiques et/ou des études in vitro.

## **ARTICLE 7**

Pour les formes 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 :

1/ Si la dissolution n'est pas le facteur clé de l'absorption ;

2/ Si la vitesse de dissolution du principe actif est rapide dans 3 milieux à pH différents avec deux types de dispositifs de dissolution ;

3/ Si le principe actif a une bonne solubilité et une bonne perméabilité ;

## **ARTICLE 8**

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'AMM doit se procurer les médicaments objets des études de bioéquivalence et de dissolutions comparatives d'équivalence auprès des fabricants. Cette acquisition doit être dûment justifiée par un document prouvant l'origine desdits médicaments.

## **ARTICLE 9**

La démonstration de la bioéquivalence ne concerne pas les médicaments d'origine biologique et ceux issus de la biotechnologie tels que les vaccins, les sérums d'origine animale, les médicaments dérivés stables du sang, les macromolécules protéiques et polysidiques.

Toutefois, la réalisation d'essais précliniques et cliniques demeure exigée.

## **ARTICLE 10**

Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret qui prend effet à compter de sa date de publication au bulletin officiel.