

Décret n° 2-17-429 du 23 jourmada II 1440 (1^{er} mars 2019) modifiant et complétant le décret n° 2-12-198 du 21 rejev 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.

LE CHEF DU GOUVERNEMENT,

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 la loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales, promulguée par le dahir n° 1-15-110 du 18 chaoual 1436 (4 août 2015) ;

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 ;

Vu le décret n° 2-12-198 du 21 rejev 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques ;

Après délibération en Conseil du gouvernement, réuni le 9 ramadan 1439 (25 mai 2018),

DÉCRÈTE :

ARTICLE PREMIER. – L'article premier du décret susvisé n° 2-12-198 du 21 rejev 1433 (12 juin 2012) est modifié et complété comme suite :

« Article premier. – Pour l'application
« on entend par :

« 1 –

« 2 –

« 3 – *Spécialité de référence* : le médicament princeps
« avec lequel la
« pratique clinique. La spécialité de référence sera donc le
« médicament princeps commercialisé au Maroc ou au niveau
« international, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont
« été établies.

« Si le médicament princeps n'est plus commercialisé
« ni au Maroc ni au niveau international, le ministre de la
« santé, après avis d'un comité dont il fixe la composition et
« les modalités de fonctionnement, désigne le médicament
« de référence qui peut être utilisé pour la détermination de
« la bioéquivalence et ce, conformément aux directives de
« l'Organisation mondiale de la santé relatives aux choix des
« comparateurs.

« 4 – *Pathologies graves* : les maladies graves mettant en
« jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une efficacité
« thérapeutique.

« 5 – *Transposition industrielle latérale* : le transfert du
« procédé de fabrication d'un médicament ou la reproduction
« dudit procédé dans un ou plusieurs sites installés au Maroc
« autre que le site initial situé au Maroc ou à l'étranger. Dans ce
« cas, le procédé de fabrication ainsi que la composition
« qualitative et quantitative du produit fini restent identiques,
« et les équipements de fabrication restent identiques ou
« équivalents.

« 6 – *Transposition d'échelle ascendante* : l'augmentation
« de la taille des lots par l'augmentation de la capacité de
« production lors de la fabrication des lots industriels.

ART. 2. – Les dispositions des articles 2, 4 et 5 du décret précité n° 2-12-198, sont abrogées et remplacées par les dispositions suivantes :

« 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.

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

« Pour les médicaments génériques fabriqués localement
« ou importés en produit intermédiaire, les études de
« bioéquivalence sont à réaliser sur le premier lot industriel
« libéré par le pharmacien responsable conformément aux
« spécifications y relatives contenues dans le 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 par 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, avec confirmation par des études de
« dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle
« ascendante.

« La transposition industrielle latérale ne donne pas
« lieu à une nouvelle étude de bioéquivalence refaite au
« Maroc. Toutefois, l'établissement pharmaceutique industriel
« demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, doit
« fournir le rapport de l'étude de bioéquivalence réalisée
« avant la transposition ainsi que le profil de dissolution
« comparatif du médicament générique fabriqué localement
« avec le médicament princeps.

« 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 ait été réalisée sur
« un lot industriel, ou le cas échéant, sur un lot pilote selon les
« mêmes exigences prévues au premier alinéa ci-dessus.

« 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 4. – En application des dispositions de l'article 2
« (paragraphe 6) de la loi n° 17-04 précitée, les cas de dispenses
« des études de bioéquivalence sont les suivants :

« 1 – la duplication du dossier d'autorisation de mise sur
« le marché d'une spécialité générique ayant une autorisation
« de mise sur le marché en cours de validité au Maroc et qui
« a fait l'objet d'une étude de 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 de ladite spécialité générique ;

« 2 – la duplication du dossier d'autorisation de mise sur
« le marché d'une spécialité princeps ayant une autorisation
« de mise sur le marché en cours de validité au Maroc et si le
« site de fabrication, le procédé de fabrication et le fabricant
« du principe actif sont les mêmes que ceux de ladite spécialité
« princeps ;

« 3 – les dispenses des études de bioéquivalence figurant dans l'annexe au présent décret. Cette annexe peut être modifiée ou complétée par arrêté du ministre de la santé.

« Article 5. – Toute modification susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité d'un médicament générique commercialisé au Maroc, doit faire l'objet d'une étude de bioéquivalence notamment, tout changement du fabricant, du procédé de fabrication ou l'importateur de sa matière première.

ART. 3. – Le premier alinéa de l'article 6 du décret précité n° 2-12-198 est modifié et complété comme suit :

« Article 6 (premier alinéa). – Nonobstant les dispositions de l'article 4 ci-dessus, les études de la bioéquivalence demeurent requises pour les médicaments suivants du fait que la différence de la 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 ;

« – 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.

« b) les médicaments administrés par voie non

(La suite sans modifications.)

ART. 4. – Les établissements pharmaceutiques industriels commercialisant, à la date de publication du présent décret au « Bulletin officiel », des médicaments génériques n'ayant pas fait l'objet d'une étude de bioéquivalence, ou dont les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques sont en cours d'instruction à ladite date, sont tenus de compléter le dossier de demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché desdits médicaments génériques, par une étude de bioéquivalence conformément aux dispositions du décret précité n° 2-12-198, tel qu'il a été modifié et complété par le présent décret et ce, à compter du 2 janvier 2020.

ART. 5. – Les dispositions de l'article 7 du décret précité n° 2-12-198 sont abrogées.

ART. 6. – Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret qui prend effet à compter de la date de sa publication au *Bulletin officiel*, sous réserve des dispositions de l'article 4 ci-dessus.

Fait à Rabat, le 23 jourmada II 1440 (1^{er} mars 2019).

SAAD DINE EL OTMANI.

Pour contreseing :

Le ministre de la santé,

ANASS DOUKKALI.

*

* *

ANNEXE

Les dispenses des études de bioéquivalence

Les 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) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des principes actifs ainsi que sur les études de la corrélation *in vitro/in vivo* (IVIVC) sont énumérés dans les chapitres suivants :

Chapitre premier

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques

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 en poudre ou en comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse.

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 le médicament de référence approuvé, 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.

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 médicament générique que pour le médicament de référence.

Chapitre II

Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'une même formulation

Sont dispensés des études de bioéquivalence, les différents dosages d'une même formulation produits par le même fabricant dans le même site de fabrication, lorsque :

- la composition qualitative des différents dosages est identique,
- 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 de 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 ou les dosages inclus 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) de l'OMS des principes actifs

Section première. – 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 principe doit être similaire pour chaque dosage compte tenu des exigences spécifiques citées dans la section 5 ci-après.

Section 2. – Pour l'application des exigences de la section première 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.

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique, est tenu de démontrer la solubilité et la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) conformément aux exigences mentionnées au niveau des sections 3 et 4 ci-après, s'il est dans l'incapacité de fournir les données de la littérature scientifique citées ci-dessus.

Section 3. – L'étude de la solubilité du(es) principe(s) actif(s) doit être réalisée dans le respect des exigences suivantes :

- quantité : la dose unique maximale du principe actif (mg) ;
- milieu 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 $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Section 4. – L'étude de la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) doit être réalisée 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 une étude de biodisponibilité absolue ;
- une étude de la perfusion intestinale in vivo ou in situ sur des modèles animaux ;
- une étude de perméabilité in vitro en utilisant une monocouche de cellules épithéliales cultivées (par ex. Caco-2) réalisée avec une méthode validée en utilisant des principes actifs à perméabilité connues.

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.

Section 5. – L'étude de la dissolution comparative entre le médicament générique et le médicament 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 ;
- milieu 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 ;
- répétition : au moins 12 unités par dosage et par pH.

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

Les résultats de l'étude 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.

Section 6. – 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 à condition que tous ces principes actifs appartiennent aux classes I ou III du système de classification biopharmaceutique et que les excipients répondent aux conditions énoncées dans la section 1 ci-dessus. Dans le cas contraire, l'étude de bioéquivalence in vivo est nécessaire.

Section 7. – 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.

Section 8. – Le rapport d'étude d'une dispense des études de bioéquivalence doit comporter une évaluation des risques en matière de sécurité et d'efficacité justifiant la dispense précitée.

Chapitre IV

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur la réalisation d'études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC)

La dispense des études de bioéquivalence peut être basée sur la réalisation d'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).

On entend par corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) 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).

Le texte en langue arabe a été publié dans l'édition générale du « Bulletin officiel » n° 6760 du 7 rajeb II 1440 (14 mars 2019).