



Le Ministre

Circulaire n° 103 du 23 OCT 2014

Objet : Cahier de charge pour la création d'un centre de Bioéquivalence.

Le développement de l'activité de recherche biomédicale et clinique est nécessaire pour améliorer constamment la prise en charge des patients et leur permettre d'accéder à des médicaments génériques de bonne qualité et à moindre coût.

Les études de bioéquivalence sont des essais cliniques (étude de phase I) destinées à comparer le comportement in vivo d'un médicament générique par rapport à celui du médicament de référence (médicament princeps). Ces études, réalisées sur des volontaires sains, doivent être accomplies par des centres mandatés pour la conduite et l'analyse d'études in vivo de bioéquivalence avec des sites d'investigations adaptés aux normes internationales et répondant aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC).

A cet effet, conformément aux dispositions de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (articles 2 et 8) et à son décret d'application relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, la présente circulaire a pour objet de définir le cahier de charge, annexé ci-joint, auquel doit répondre chaque création d'un centre de bioéquivalence au Maroc, et ce conformément aux directives de l'OMS pour l'organisation des études de bioéquivalence in vivo.

Compte tenu de l'importance que revêt la création de ces centres, j'attache une grande importance à la stricte application des directives de cette circulaire et à sa large diffusion.

Le Ministre de la Santé  
El Houssaine LAMHADI

Ampliations :

- Monsieur le Secrétaire Général ;
- Monsieur l'Inspecteur Général ;
- Messieurs les Directeurs de l'Administration Centrale ;
- Mesdames et Messieurs les Directeurs des Instituts relevant du Ministère de la Santé ;
- Madame et Messieurs les Directeur Régionaux de la Santé ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ;
- Monsieur le Président de l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique ;
- Monsieur le Président de l'Association Maroc Innovation Santé ;
- Monsieur le Président de l'Association Marocaine des Médicaments Génériques ;

## Cahier de charge pour la Création d'un centre de Bioéquivalence

### I- LOCAUX ET EQUIPEMENTS

#### A-Locaux :

- Le site doit être dédié aux études de bioéquivalence et doit disposer d'une superficie appropriée ;
- Les essais de bioéquivalence doivent être effectués dans des conditions qui assurent une sécurité suffisante pour les sujets ;
- Un espace suffisant doit être disponible pour éviter les confusions et la contamination croisée ;
- Les installations utilisées pour la phase clinique de l'étude doivent être bien organisées pour permettre la réalisation des activités selon un ordre logique. En outre, l'entrée de l'établissement doit être limitée et contrôlée ;
- Un lieu approprié dédié à la conservation des échantillons pour analyse, doté d'équipements nécessaires pour leur conservation dans des conditions de stockage optimales (Ex. congélateur -20 °C, -30°C) et de moyens adaptés pour la conservation des échantillons biologiques congelés jusqu'à leur transport au site d'analyse, doit être disponible.
- Une salle d'archivage des documents : le site doit disposer d'un espace de stockage suffisant et correctement sécurisé pour l'archivage de la documentation y compris les cahiers d'observation. Les rapports individuels et les données brutes doivent être établis par le laboratoire pour chaque sujet, et doivent être archivés par le laboratoire pour une période d'au moins 20 ans.

Toutefois, la documentation relative à une étude de bioéquivalence, peut faire l'objet d'un archivage sous format électronique sécurisé (serveur), ainsi que sur un support inaltérable de type CD-ROM ou DVD-ROM non réinscriptibles, et ce une année après son achèvement.

#### B- Local dédié à la phase clinique :

La phase clinique de l'étude de bioéquivalence ne peut être effectuée que dans les établissements de santé relevant de l'Etat, civils ou militaires, ou dans les établissements de santé privés ou dans les lieux de recherche relevant des centres hospitaliers et universitaires en respectant les Bonnes Pratiques Clinique (BPC).

Le lieu de l'étude doit disposer des zones suivantes qui devraient être séparées des autres salles :

- Une zone de réception : pour la sélection et l'enregistrement des volontaires ;
- Des vestiaires où les volontaires peuvent se changer et ranger leurs vêtements ;
- Des douches et des toilettes en quantité suffisante et facilement accessibles ;

- Une zone adéquate pour servir les repas et pour effectuer les loisirs des volontaires sains (Zones auxiliaires) ;
- Une cuisine adaptée pour préparer les repas standardisés pour les volontaires qui doit respecter les règles de sécurité alimentaire en vigueur ;
- Une zone d'accès limité pour les opérations pharmaceutiques (par exemple : stockage, reconditionnement, distribution et documentation) ;
- Une salle pour administrer le produit de l'essai et de prélèvement ainsi que la collecte des échantillons, munie d'équipements appropriés ;
- Une salle d'hospitalisation pour accueillir les sujets de l'étude, le cas échéant, des lits en nombre suffisant selon les exigences du protocole de l'étude ;
- Une salle des soins d'urgence dotée des équipements et des médicaments appropriés pour utilisation en cas d'urgence avec une astreinte d'un médecin d'urgence ou présence d'un médecin formé aux soins d'urgence ;

Si le centre est à plus de 10 minutes de la réanimation de l'hôpital, ledit centre doit être équipé d'une salle de déchoquage avec équipement pour ventilation invasive et une ambulance mobilisable en 10 minutes pour le transfert des sujets, le cas échéant.

### C-Laboratoire de contrôle :

Le Laboratoire de contrôle doit être conforme aux exigences de l'OMS relatives à l'application et au respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) :

- Un lieu approprié pour les équipements nécessaires à l'analyse et selon les pré requis de l'étude, par exemple : HPLC avec différents détecteurs et/ou LCMS, un spectrophotomètre, un Kit de Filtration avec pompe à vide, un four, un sonicateur, un pH mètre, une centrifugeuse, des micropipettes, un agitateur magnétique, un mélangeur Vortex, un réfrigérateur, une balance digitale avec une précision de 4 chiffres minimum, un distillateur, un appareil de dissolution et une centrifugeuse à refroidissement.

Les appareils et les équipements d'analyse doivent être étalonnés et qualifiés, et les méthodes utilisées doivent être décrites et validées selon des dossiers documentés.

- Un lieu de stockage de produits chimiques assurant des conditions de stockage sûres et appropriées ;
- Un espace dédié aux déchets résultants de l'étude qui seront traités d'une manière sécurisée et documentée conformément aux dispositions du décret n°2.09.139 du 21.09 relatif à la gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques ;
- Une zone dédiée à la conservation des échantillons des produits pharmaceutiques, sur lesquelles l'étude sera effectuée dans des conditions de stockage appropriées.

## II- PERSONNEL

Le personnel doit être en nombre suffisant, qualifié et bien formé pour les activités réalisées. Le nombre du personnel requis dépend du nombre et de la complexité des essais réalisés par le centre.

Durant tous les stades de l'essai, y compris la nuit, il devrait y avoir du personnel qualifié et formé pour veiller sur la sécurité et le bien-être des sujets.

Les personnes responsables occupant les postes-clés sont :

- Un directeur technique du centre qui doit être un Médecin ou un Pharmacien ayant une expérience suffisante ;
- Un investigateur principal / Co-investigateur (s) ayant une expérience suffisante ;
- Un responsable Assurance-Qualité avec une expérience appropriée et à plein temps ;
- Un responsable contrôle-qualité titulaire d'un doctorat en chimie analytique ou en biochimie ou en pharmacologie ayant une expérience appropriée ;
- Un responsable informatique qualifié ou un contrat avec un prestataire de service spécialisé ;
- Un infirmier ou une infirmière qualifié (e) pour effectuer les prélèvements. ;

Le centre doit disposer d'un organigramme signé et daté ainsi que les Curriculum Vitae des responsables aux postes clés cités ci-dessus.

## III- REGLES GENERALES

Les centres de bioéquivalence doivent être autorisés et agréés par le Ministère de la Santé.

Un dossier de demande d'autorisation d'ouverture doit être déposé au niveau de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (Selon les modalités citées en Annexe I).

Tout projet de création d'un centre de bioéquivalence est subordonné à l'octroi d'une autorisation accordée au :

- Directeur du centre (Si le centre appartient à une personne physique) ;
- Nom de la personne morale de droit public ou privé ne poursuivant pas un but lucratif

Le Ministère de la Santé délivre une autorisation avant le démarrage de chaque étude de bioéquivalence.

Les centres sont soumis au contrôle du Ministère de la Santé. Des inspections périodiques sont effectuées dans le cadre de suivi des études de bioéquivalence. Dans tous les cas, les pharmaciens inspecteurs se réservent le droit de demander toute information ou document ou échantillon relatifs aux études menées.

Le centre doit disposer :

- De locaux répondant aux conditions définies dans les règles de sécurité relatives au laboratoire (ex. Système d'extinction contre les incendies) ;

- D'un système informatique validé pour l'enregistrement et le traitement des résultats ainsi que des logiciels adaptés à l'usage prévu ;
- D'un groupement électrogène.

Tous les appareils doivent être étalonnés et entretenus de façon périodique sur la base d'un cahier de charge sous forme de contrat établi avec les parties concernées.

L'analyse des échantillons biologiques d'une étude de bioéquivalence ne peut se faire qu'au niveau du laboratoire relevant du centre de bioéquivalence où ladite étude a été autorisée.

Le centre doit conclure :

- Un contrat avec un hôpital pour recevoir et traiter les cas d'urgence pouvant résulter de l'étude ;
- Un contrat d'assurance auprès d'une compagnie d'assurance opérant au Maroc au profit des volontaires ;
- Un contrat avec un laboratoire de biologie médicale homologué pour réaliser un bilan biologique des volontaires, nécessaire avant toute inclusion dans l'étude ;
- Un contrat avec un prestataire certifié dans le cas où l'activité de préparation des repas standardisés est externalisée.

N.B :

- En cas de demande d'agrément d'un centre de bioéquivalence, ce dernier doit respecter toute les conditions susmentionnées.
- Le certificat d'agrément est délivré pour une période de deux (2) ans.
- L'autorité compétente a le droit de suspendre temporairement l'activité du centre sur la base des écarts majeurs constatés par les pharmaciens inspecteurs lors d'une mission d'inspection.

## ANNEXE - I

### Les documents administratifs relatifs à l'obtention d'une autorisation d'ouverture d'un centre de bioéquivalence :

1. Lettre de la demande d'ouverture d'un centre de bioéquivalence adressée au Ministère de la santé - Direction du Médicament et de la Pharmacie, dûment signée par le directeur du centre.
2. Copie légalisée du Diplôme Universitaire du Directeur du centre.
3. Engagement du Directeur du centre à respecter les BPC et les BPL.
4. Trois copies du plan architectural détaillé des différentes zones du centre faisant objet de la demande d'autorisation.
5. La liste du personnel clé, leur qualification et le projet d'organigramme.
6. La liste des équipements du laboratoire et des soins d'urgence.
7. Le contrat de la maintenance et de l'étalonnage des équipements.
8. La liste des procédures.
9. Le descriptif des équipements informatiques et du système de sauvegarde des données électroniques.
10. Les contrats de sous-traitance le cas échéant.
11. L'administration peut demander tout document complémentaire qu'elle juge utile et nécessaire à l'instruction du dossier de la demande.

#### N.B :

Après instruction de la demande d'ouverture d'un centre de bioéquivalence, un rendez-vous est fixé dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de la date de dépôt de ladite demande pour effectuer la visite de conformité du centre par un comité technique qui siège au niveau de la DMP. Ledit comité est composé de :

- La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) :
  - le Directeur ou son représentant et deux pharmaciens inspecteurs ;
- La Direction des Hôpitaux et des Soins Ambulatoires (DHSA) :
  - le Directeur ou son représentant ;
- L'Inspection Générale (IG) :
  - L'Inspecteur Général ou son représentant ;
- La Direction des Equipements et de la Maintenance (DEM) :
  - le Directeur ou son représentant.