



# BIOEQUIVALENCE : ASPECTS LEGAUX ET REGLEMENTAIRES



**SKHIRATE 6 DECEMBRE 2012  
M. A. MAHLY LNCM - DMP - MS**

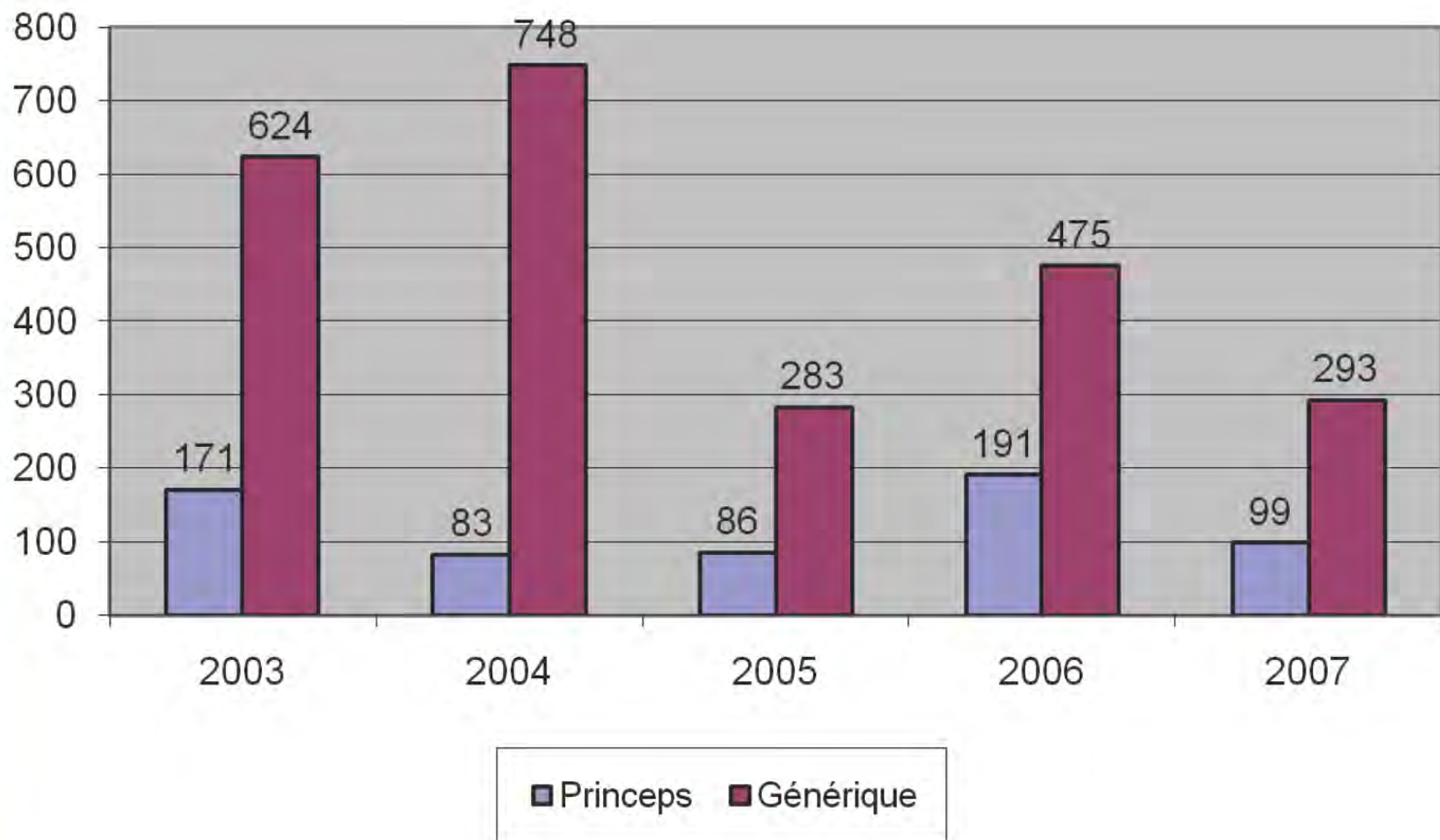
# INTRODUCTION / HISTORIQUE

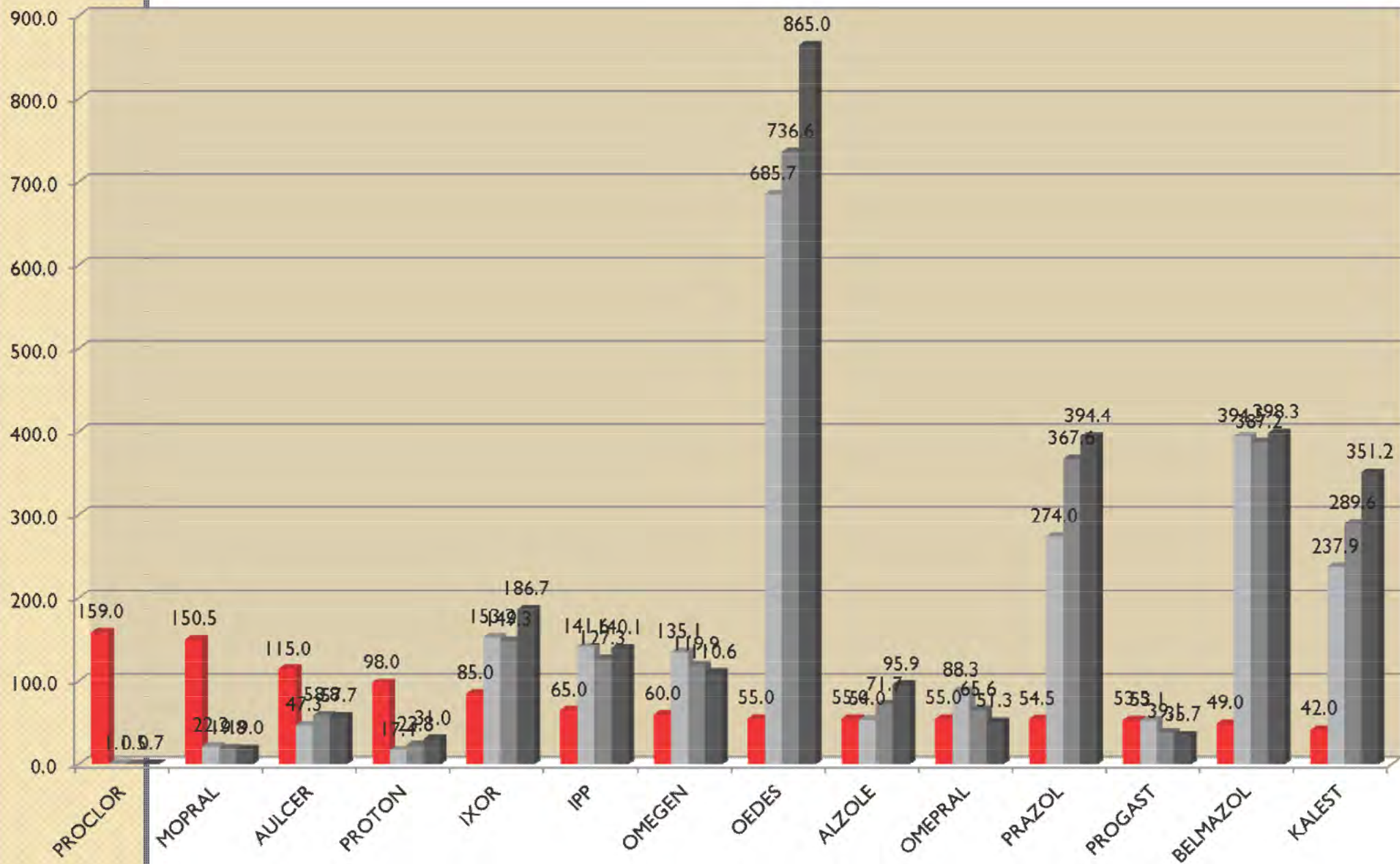
- Les spécialités génériques existent au Maroc depuis les années 70 : chloramphénicol, tétracycline, etc.
- Dans les années 80, furent créés des laboratoires pharmaceutiques dont la part essentielle de l'activité était dédiée à la fabrication et à la mise sur le marché de spécialités génériques.
- Depuis, la tendance au développement et à la mise sur le marché de spécialités génériques s'est largement amplifiée et s'est généralisée à une grande majorité des laboratoires.

# INTRODUCTION / HISTORIQUE

- En novembre 2002 fut publiée la loi 65-00 relative à l'assurance maladie obligatoire.
- Dans les années 2000 : Stratégies du ministère de la santé visant à promouvoir l'usage du médicament générique.

## Nombre de spécialités soumises à l'enregistrement





La figure représente la comparaison entre les prix des spécialités pharmaceutiques à base d'omeprazole 20 mg, présentation en 14 gélules et les niveaux de ventes de ces mêmes spécialités durant les années 2010, 2011 et 2012 (Source Dr. MAHLY - LNCM).

# CONSIDERATIONS LEGALES

- La loi 17-04 a, pour la première fois au Maroc, défini dans son article I les médicaments génériques. Elle a prévu la nécessité de produire des études de bioéquivalence lors de l'enregistrement de ces médicaments. La loi a renvoyé à un texte d'application concernant les modalités de réalisation des études de bioéquivalence.

# CONSIDERATIONS LEGALES

**Article 2 :** Aux fins d'application de l'article premier ci-dessus, sont considérés comme des médicaments :

1.

6. la spécialité générique d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité qui a la **même composition qualitative et quantitative en principes actifs** et la **même forme pharmaceutique** que la spécialité de référence, et dont la **bio-équivalence avec cette dernière a été démontrée** par des études appropriées de biodisponibilité.

La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.

# CONSIDERATIONS LEGALES

**Article 2 :** Aux fins d'application de l'article premier ci-dessus, sont considérés comme des médicaments :

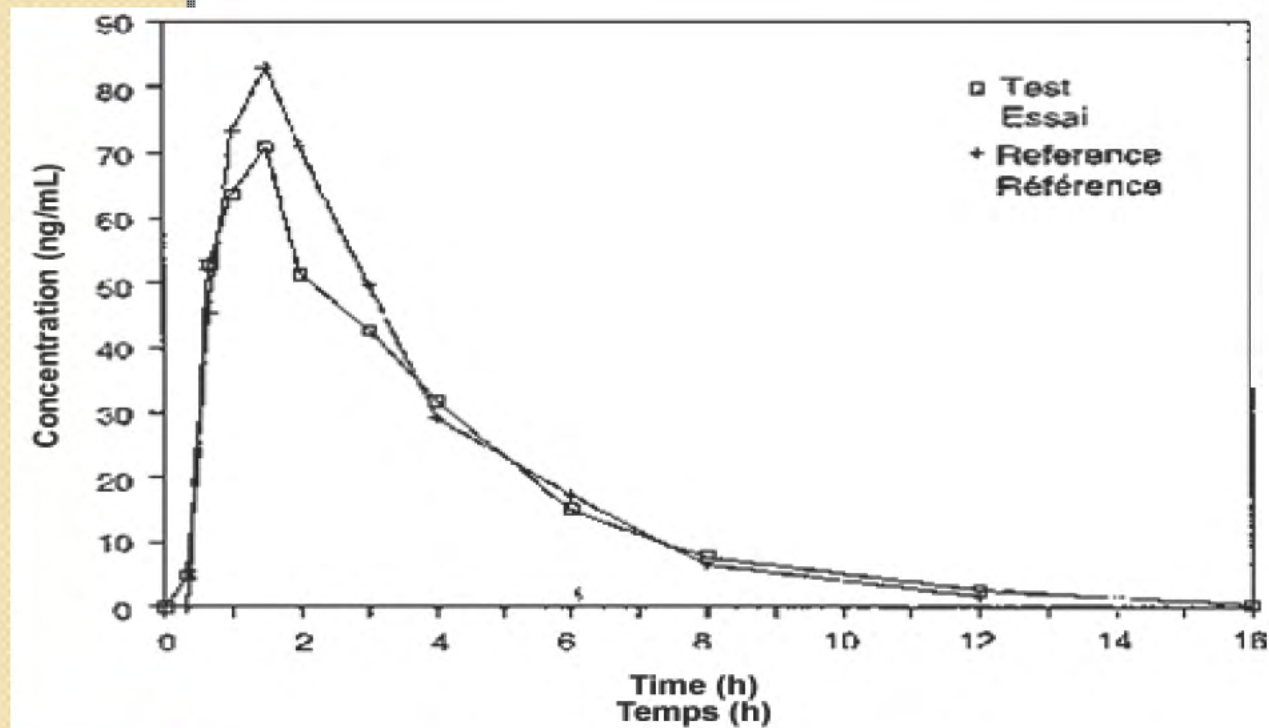
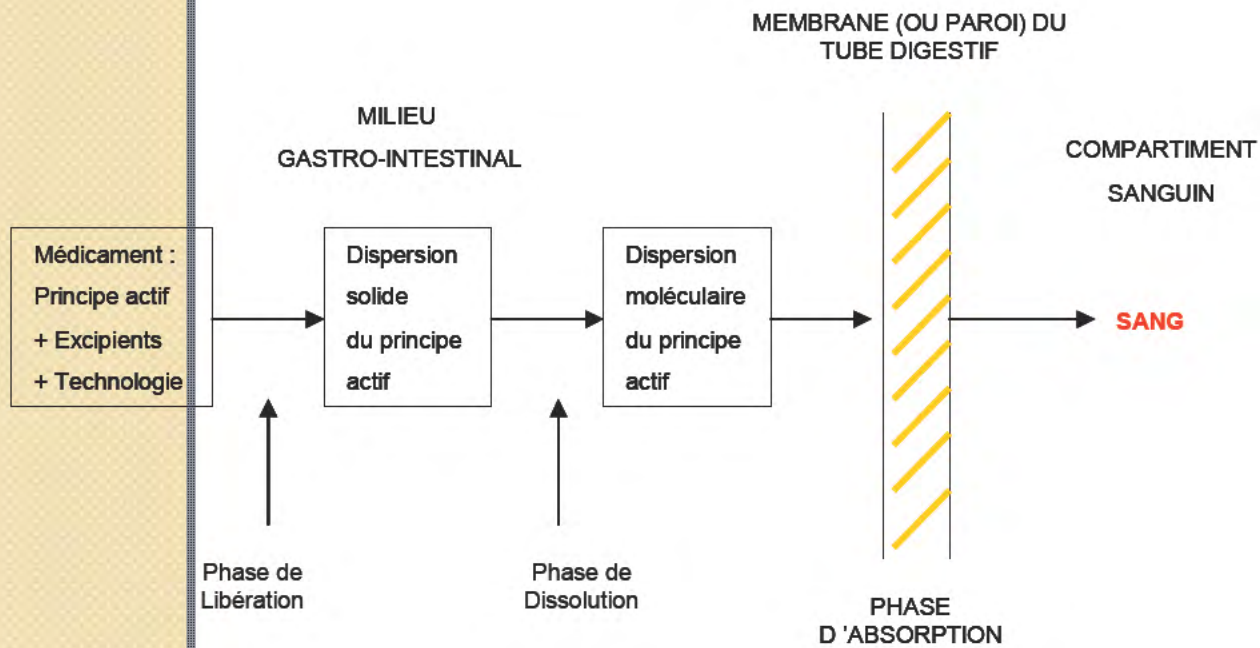
1.

6.

Pour l'application du présent paragraphe, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Les **conditions d'application** du présent paragraphe ainsi que les **critères scientifiques justifiant, le cas échéant, la dispense** des études de biodisponibilité sont fixés par **voie réglementaire** ;





D:S 250 ml

<b>CLASS I</b> <i>Highly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Eligible</i>	<b>CLASS II</b> <i>Highly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Eligible only if the D:S is 250 ml or lower at pH 6.8</i>
<b>CLASS III</b> <i>Poorly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Eligible if very rapidly dissolving</i>	<b>CLASS IV</b> <i>Poorly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Not eligible</i>

85% abs →

# **Décret n° 2-12-198 du 21 rejeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques**

- Le 5 juillet 2012 a été publié le décret fixant les modalités de réalisation des études de bioéquivalence. Un délai de 6 mois a été fixé pour sa mise en application après sa publication soit une entrée en vigueur en janvier prochain.

# Spécialité de référence

1- Bioéquivalence ;

2 – Biodisponibilité ;

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 au Maroc ou dans un pays tiers en tant que médicament de référence, peut être utilisée comme médicament de référence.

# Lot éligible aux études de bioéquivalence

- 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'autorisation de mise sur le marché par le ministère de la santé.
- Pour les médicaments génériques importés, la bioéquivalence doit avoir été réalisée sur au moins un lot industriel.

# Cas de dispense des études de bioéquivalence

- 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 les mêmes que ceux du 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 ou de comprimé effervescent ;

# Cas de dispense des études de bioéquivalence

- 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 sans action systémique ou par voie rectale sous forme de solution aqueuse ;
- 7–de nébulisât ou spray nasal, pour les médicaments sous forme 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 le dosage le plus élevé a subi une étude de bioéquivalence ;
- 9–de gaz médicaux.

# Cas où les études de bioéquivalence sont requises

1- 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.

Référence :listes publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé ;

2- les médicaments administrés par voie non orale et non parentérale et à action systémique ;

# Cas où les études de bioéquivalence sont requises

3- les médicaments à action systémique et à libération modifiée ;

4- les médicaments contenant plusieurs principes actifs dont l'un nécessite des études de bioéquivalence ;

5- les médicaments à action locale qui ne doivent pas passer dans la circulation sanguine générale.

l'équivalence est établie à travers soit les études cliniques comparatives soit les études pharmacocinétiques.



# Equivalence par les études de la dissolution in vitro

Pour les formes orales, solides à libération immédiate et à action systémique 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 ;

# Cas particulier des médicaments biologiques

- 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 administrés par voie parentérale.
- Toutefois, la réalisation d'essais précliniques et cliniques demeure exigée.

# Protection des personnes

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

# Protection des personnes

- Cadre juridique concernant les essais cliniques: Protection des personnes et bonnes pratiques cliniques : en cours.
- Décision du ministre de la santé n°01/D.R.C/00 du 29-03-2012 relative aux recherches biomédicales

# CONCLUSION

**Les médicaments génériques sont en train de s'imposer sur le marché marocain.**

**La consécration définitive pour le générique viendra prochainement des études de bioéquivalence qui permettront de lever une bonne partie de l'équivoque concernant la similarité de ces médicaments.**

# CONCLUSION

**Pour le MS plus important que le prix c'est d'abord la qualité la sécurité et l'efficacité des médicaments qui prime.**

**Si la santé n'a pas de prix elle a un cout on doit tous contribuer à la pérennité du système.**

المختبر الوطني  
لمراقبة الأدوية  
LABORATOIRE NATIONAL  
DE CONTROLE DES MEDICAMENTS

**MERCI  
POUR VOTRE  
ATTENTION**