



La place des études de bioéquivalence dans le
processus d'obtention d'AMM

Dr Abdelhakim ZALIM

Chef de division de la pharmacie

Direction du Médicament et de la Pharmacie

Ministère de la Santé

6 décembre 2012

Plan



- Introduction
- Qu'entend-t-on par médicament générique
- Définition d'un médicament générique
- Générique modèle
- Pourquoi un médicament générique
- Pourquoi une étude de bioéquivalence
- Historique
- Les modalités d'obtention d'AMM
- Les grandes lignes du décret relatif à la bioéquivalence des médicaments générique
- Conclusion

Introduction



- **Le médicament générique est victime de son image :**
 - Copie du médicament princeps;
 - Prix inférieur au prix du médicament princeps;
 - Qualité moins par rapport au médicament princeps.

Qu'entend-t-on par médicament générique?



- Un médicament générique est la copie intégrale que le médicament de marque dont le brevet est expiré;
- Un médicament générique contient exactement les mêmes ingrédients actifs que son équivalent de marque;
- Un médicament générique contient également la même quantité d'ingrédients actifs et le même dosage que le médicament innovateur;
- Un médicament générique est donc considéré équivalent du point de vue pharmaceutique et thérapeutique au produit d'origine. Il peut exister une différence en ce qui a trait à la présentation du médicament, ce qui inclut la forme, le format, la couleur ou le goût, puisque les ingrédients inactifs (colorant, saveur, agent de conservation) ne sont pas nécessairement les mêmes pour les deux produits.
- Un médicament générique peut faire son apparition sur le marché dès que le brevet de son équivalent de marque est expiré;
- Un médicament générique est moins chers qu'un médicament de marque.

Définition



- Plusieurs définitions;
- Les éléments communs:
 - L'identité des principes actifs (les excipients peuvent être différents);
 - L'échéance du brevet ou son absence;
 - L'équivalence thérapeutique.

Définition légale



- La loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie dans son article 2, paragraphe 6, dispose:
 - « 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 **bioéquivalence** 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 constituant un groupe générique ».

Générique modèle



- Les critères suivants:
 - La qualité des MP;
 - La stabilité des PA et PF;
 - La bioéquivalence.

Pourquoi un médicament générique



- Un médicament générique présente plusieurs intérêts:
 - Pour la population;
 - Prescripteurs;
 - Les systèmes de santé;
 - Les systèmes de sécurité sociales;
 - Les pharmaciens;
 - Industrie pharmaceutique.

Pourquoi le médicament générique à un prix plus bas que le princeps

- La raison de son existence;
- Il faut qu'il présente un avantage économique par rapport au princeps ;
- Le coût de la recherche est déjà amorti;

Pourquoi une bioéquivalence?



- Une réponse à des préoccupations de sécurité sanitaire:

↳ Pour le patient:

- Répondre au droit du malade de disposer d'un médicament de qualité sûre, d'efficacité et de sécurité;
- Rendre le médicament générique accessible financièrement et disponibles aux alternatives de soins;
- alléger les dépenses des ménages en matière d'achat de médicaments.

↳ Pour le prescripteur:

- Rassurer et rétablir leur confiance;
- Variété dans le choix de la prescription.

Pourquoi une bioéquivalence?



- Engagement pris par le Maroc à l'OMC et dans le cadre de l'Accord ADPIC;
- Accords libre échange et association;
- Loi 17-97 relative à la propriété industrielle;
- L'intervention de la loi 17-04 :
 - Définition légale du médicament générique.
- Loi n°65-00 relative à l'assurance maladie obligatoire: remboursement sur la base du PPM du médicament générique lorsqu'il existe.

Historique



- Les études de bioéquivalence ont été réalisées depuis plusieurs décennies;
- Les premiers règlements datent des débuts des années 1990;
- Plusieurs changements ont été introduits au niveau des guidelines début des années 2000;
- D'autres changements sont attendus.

Les modalités pour l'octroi de l'AMM pour les médicaments génériques

- **Une nouvelle circulaire est en cours de finalisation pour prendre en considération les dispositions prévues par le décret N° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.**

AMM

- L'objectif principal d'une demande d'AMM est de garantir:
 - La qualité;
 - L'efficacité;
 - La sécurité.

AMM

Une demande d'AMM est un processus qui doit répondre à certaines exigences :

- ✚ Administrative;
- ✚ Réglementaire;
- ✚ Technique.

La délivrance des AMM

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

La délivrance des AMM

- Mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
- Garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
- Démontrer son intérêt thérapeutique ;
- Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique.

La délivrance des AMM

- En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier :
 - Qu'il a fait procéder à l'analyse qualitative et quantitative du médicament ;
 - Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle.

AMM

- Ce processus doit prendre en considération:
 - Les évolutions techniques et thérapeutiques;
 - Les exigences réglementaires nationales et internationales;
 - Les recommandations internationales (OMS, ICH, EMA, FDA, etc).

Cadre juridique :

- Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulgué par dahir n° 1-06-151 du 22 novembre 2006.
- Décret n°2.76.266 du 6 Mai 1977 relatif à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques ;
- décret N° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.
- Décision du Ministre de la Santé N° 01/DRC/OO du 23 mars 2012 relative aux recherches biomédicales
- Recommandations ICH, OMS, etc;

- **Les grandes lignes du décret N°2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques**

Définitions



- 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 générale dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

Définitions



- Biodisponibilité : la quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique et absorbée, qui pénétré dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.

Définitions



- 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 AMM sur le marché.

Le médicament de référence



- En cas de non la disponibilité de la spécialité originale sur le marché national :
 - La spécialité de référence dans son pays d'origine;
 - La première spécialité disposant de données cliniques autorisée et commercialisée au Maroc ou dans un pays tiers en tant que médicament de référence.

Les médicaments dispensés



- Dossier dupliqué sous certaines conditions;
- Les solutions aqueuses administrées par voie parentérale;
- Les solutions aqueuses par voie orale;
- Poudres à reconstituer sous forme de solution aqueuse et comprimés effervescent;
- Voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse;

Les médicaments dispensés



- La voie topique sans action systémique ou par voie rectale sous forme de solution aqueuse;
- Nébulisat ou spray nasal, pour les médicaments sous forme de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires.

Les médicaments dispensés



- Des dosages différents 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;
- Les gaz médicaux.

Les médicaments dispensés



- Pour les solutions aqueuse en administration parentérale et les nébulisats ou spray nasal :
 - Le même PA que la spécialité de référence et à même concentration molaire;
 - Les mêmes excipients à des concentrations comparables;
 - Les excipients et les dispositifs différents utilisés dans la formulation ou l'administration du médicament.

Les médicaments dont la bioéquivalence est requise



- Les médicaments à action systémiques administrés par voie orale : OMS
 - Usage critiques;
 - Faible marges thérapeutiques;
 - PA ayant une biodisponibilité complexe;
 - Les MP présentent des propriétés physicochimiques complexes.

Les médicaments dont la bioéquivalence est requise



- Les médicaments administrés par voie non orale et non parentérale et à action systémique;
- Les médicaments à action systémique et à libération modifiée;
- Les médicaments contenant plusieurs PA dont l'un nécessite des études de bioéquivalence;
- Les médicaments à action locale qui ne doivent pas passer dans la circulation générale.

Les médicaments dont la bioéquivalence est requise



- L'équivalence peut être établie soit :
 - Des études cliniques comparatives;
 - Des études pharmacodynamiques comparatives;
 - Des études pharmacocinétiques.

Les études de dissolution in vitro



- Les formes orales solides à libération immédiate et à action systémique :
 - Si la dissolution n'est pas le facteur clé de l'absorption;
 - Si la vitesse de dissolution du PA est rapide dans 3 milieux à pH différents avec deux types de dispositifs de dissolution;
 - Si le PA a une bonne solubilité et une bonne perméabilité.

Où et comment réaliser les études



- Les études de bioéquivalence doivent être réalisées dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur en matière d'essais cliniques;
- Organismes spécialisés (Autorisation, GLP, GCP);
- L'acquisition des médicaments objets d'études de bioéquivalence doit être justifiée.

La démonstration de la bioéquivalence



- Les médicaments génériques importés , la bioéquivalence doit avoir été réalisée sur au moins un lot industriel;
- Les médicaments génériques fabriqués localement, les études de bioéquivalence sont à réaliser sur le premier lot industriel déclaré conforme aux spécifications du dossier d'AMM par le Ministère de la Santé.

Les étapes



- Etape administrative;
- Etape d'instruction;
- Etape technique;
- Etape évaluation des études de bioéquivalence;
- Etape de délivrance d'AMM;
- Homologations des prix.

Partie administrative

- Une lettre de demande en 3 exemplaires ;
- L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine (AMM) en vigueur (pour les produits sous licence) ;
- Résumé des caractéristiques du produit dans le pays d'origine (RCP) en vigueur (pour les produits sous licence) ;
- Certificat de produit pharmaceutique (CPP) en vigueur dans le cas où la réglementation dans le pays d'origine ne prévoit pas la réactualisation de l'AMM (pour les produits sous licence) ;
- Tout document (AMM, RCP, CPP,...) provenant d'un pays étranger doit être authentifié conforme à l'original et traduit en langue arabe ou française par un traducteur assermenté;
- Fiche signalétique en six exemplaires ;

Partie administrative

- Deux échantillons modèle vente pour les produits importés. Les échantillons des produits fabriqués localement doivent être déposés avant l'obtention de l'AMM;
- Projet de notice ;
- Projet d'étiquetage ;
- Les cinq modules du CTD ;
- Les rapports d'expert correspondants ;
- Les génériques une revue bibliographique est acceptée ;
- Les spécialités Biosimilaires des études comparatives avec la spécialité de référence ;
- Etude de bioéquivalence pour les spécialités génériques quand elle est exigée (conformément au décret de bioéquivalence) ;
- Contrat de façonnage et certificat de bonnes pratiques de fabrication (dans le cas des spécialités pharmaceutiques façonnées à l'étranger)
- Le récépissé du droit fixe d'enregistrement.

Partie administrative

- Extension de forme ou de dosage;
- Extension de présentation;
- Extension d'indication;
- Changement de sel;
- Cas des médicaments Biosimilaires ;
- Cas des médicaments génériques;
- Demande de renouvellement et de mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché.

Etape Instruction

- Evaluation de la partie administrative par le service des Visas, Homologations et autorisations:
 - Le dossier est programmé pour la commission pour les médicaments génériques dispensés de la bioéquivalence;
 - Les médicaments génériques dont la bioéquivalence est exigée . Un accord de principe est donné à l'EPI pour la préparation du dossier technique pour le soumettre au LNCM.

Etape technique

**Le Laboratoire National de Contrôle des
Médicaments**

Evaluation des études de bioéquivalence

- Evaluation des études de bioéquivalence va être réalisé par un groupe de travail:
 - Mission ;
 - Composition;
 - Fonctionnement.

Homologation des prix



- **Service des activités économiques**

Conclusion



- La place du générique n'est plus à démontrer dans tout système de santé;
- La mise en place de toutes les exigences pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité sont finalisées.



- **Merci pour votre attention**