



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 79

LA BIOEQUIVALENCE : QUELLES EXIGENCES TECHNIQUES ET REGLEMENTAIRES ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Nassim BOUDHIM

Né le 07 Novembre 1997 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Médicament générique; Bioéquivalence; Equivalence thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed MEIOUET

Professeur de Droit Pharmaceutique

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie-Mycologie

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

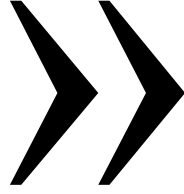
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

صدق الله العلي العظيم



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <u>Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès</u>
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale Dir. de l' ERPPLM

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Atif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEALDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**Enseignant militaire*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR*

**Enseignant militaire*



Dédicaces

A ALLAH:

Je sais que je ne suis pas parfait, je sais que parfois j'oublie de prier, mais je n'ai pas peur de demain car je sais que tu m'aimes et tu seras toujours avec moi.

A MOI

*Je veux me remercier parce que j'ai cru en moi durant tous ces 6 ans de travail
dur et sans repos.*

Je veux me remercier de ne jamais abandonner et d'être moi-même tout le temps.

A la mémoire de ma chère grand-mère FADILA LAASRI

Ta vie a été une bénédiction, ta mémoire un trésor.

*Tu m'as toujours encouragé que j'aille plus loin que possible dans mes études
mais malheureusement le sort nous a séparé prématurément avant même mon
premier couronnement universitaire.*

Tu es aimé au-delà des mots et tu nous manques au-delà de toute mesure.

A Maman ma bien aimée AAD HALIMA

Au milieu des joies et des peines, des hauts et des bas, tu m'as permis de garder les pieds sur terre.

Merci pour ton soutien constant, tes prières et tes mots d'encouragement qui m'ont poussé à travailler dur et à réaliser ce qui semblait impossible.

Merci d'être toi, car tu es la personne la plus formidable que j'aie jamais rencontrée.

Même si je n'étais pas l'enfant parfait, tu étais une mère parfaite pour moi.

Je sais que je ne te l'ai jamais dit, mais je t'aime plus que tout.

A mon très cher père BOUDHIM NAJIB

Mon père, j'admire toujours la personne que tu es, j'essaye d'être comme toi, je passe inaperçu parfois mais j'espère que cette fois tu seras fier de moi.

Les mots ne pourront jamais exprimer à quel point je suis reconnaissant, tu as toujours été là pour moi, tu m'as accepté comme je suis et tu m'as soutenu dans mes efforts.

Je t'aime énormément !

A mon très cher frère BOUDHIM NIZAR

Le bonheur, c'est d'avoir un petit frère qui est plus grand que soi.

*Cette relation que nous partageons est si forte que personne ne pourra jamais la
briser.*

*J'espère que j'étais assez bon pour être ton idole, et je te souhaite tout le bonheur
du monde.*

Je t'aime !

A mes amis et proches :

*Aad hayat, Aad Youssef, Khalil, Mohammed, Amine chaouad, Samah, Fatima-
zahra, Nacer, Amine ichou, Aymane, Youssef, Meryem, Yasmine, Hiba, Hamza,
Adil, Nabil, Saad, Imane, Aad hayat, Aad Youssef, Hanae*

*Vous étiez présents dans les bons moments comme les pires, vous étiez loyaux,
honnêtes et vous m'aviez accepté comme je suis.*

J'ai la chance d'avoir des amis comme vous, je vous aime tous.

A TOUTES PERSONNE QUI A CRU EN MOI



Remerciements

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur MEIOU Mohamed

Professeur de Droit Pharmaceutique

**Les simples mots ne seront suffi à vous exprimer ma reconnaissance. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de notre jury de thèse malgré vos multiples préoccupations.*

Vos qualités aussi bien humaines que professionnelles ont toujours pu susciter notre admiration et respect.

Veillez accepter, cher Maitre, l'expression de nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.

*A notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur LMIMOUNI Badre Eddine,
Professeur de Parasitologie, Chef du Service de Parasitologie – Mycologie à
l'HMIMV*

**Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre assistance et encadrement nous ont été un grand soutien pour réaliser ce travail.*

Veillez trouver cher Maître à travers ce travail, l'expression de notre grande estime et reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur BOUSLIMAN Yassir

Professeur de toxicologie

**Veuillez trouver ici Maitre, le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect pour votre disponibilité malgré la charge de vos responsabilités.*

Vos connaissances, votre savoir et votre expérience apporteront beaucoup lors de votre expertise pour ce travail.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur EL HARTI Jaouad

Professeur de chimie thérapeutique

** Nous vous sommes très reconnaissant que vous nous faites de l'honneur en acceptant de siéger parmi cet honorable jury.*

Nous exprimons beaucoup d'estime pour votre personne et votre savoir faire.

A notre maitre et juge de thèse

Madame, professeur TADLAOUI Yasmina

Professeur de pharmacie clinique

**Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury,
veuillez trouver ici Maitre, l'expression de notre sincère reconnaissance.*

*Un grand merci pour tout ce que vous nous avez apporté durant notre stage
d'études et pour votre extrême gentillesse.*



*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abréviations

ALAT	: Alanine Transaminase
ALD	: Affection de Longue Durée
AMIP	: Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMMG	: Association Marocaine des Génériques
AMO	: assurance maladie obligatoire
ANAM	: Agence Nationale de l'Assurance Maladie
ANOVA	: Analyses de variance.
ANSM	: L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ASC	: Aire sous la courbe.
ASEAN	: Association of South East Asian Nations
AUC (0-∞)	: Aire sous la courbe de concentration plasmatique, sérique et sanguine du moment zéro à l'infini
AUC (0-t)	: Aire sous la courbe de concentration plasmatique, sérique et sanguine du moment zéro à un moment t, où t est le dernier point dans le temps avec une concentration mesurable.
AUC (τ)	: Aire sous la courbe pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre
AUC	: Area Under the Curve
BCS	: Système de Classification biopharmaceutique.
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	: bonnes pratiques de laboratoire
C max	: Concentration plasmatique maximale
CCP	: Certificat Complémentaire de Protection
CDF	: combinaison à dose fixe
CDSCO	: Central Drugs Standard Control Organization
CEFPS	: Commission d'Evaluation Financière des Produits de Santé
CHU	: Centre hospitalier universitaire

CIVIV	: Corrélation in vitro/in vivo
CMAM	: Caisse Marocaine d'Assurance Maladie
CMB	: Couverture Médicale de Base
CMP	: Le code du médicament et de la pharmacie
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CT	: Commission de la transparence.
CTD	: Common Technical Document
CV	: Coefficient de variation
DCI	: La Dénomination Commune Internationale
DMP	: La Direction du Médicament et de Pharmacie
DRC	: Direction de la Réglementation et du Contentieux
EMA	: European Medicines Agency
EPI	: Etablissement pharmaceutique industriel.
EV	: Extravasculaire.
FDA	: Food and Drug Administration
FIP	: La Fédération Internationale de Pharmacologie
FMIP	: Fédération Marocaine de l'Industrie et de l'Innovation Pharmaceutiques.
GCC	: Gulf Cooperation Council
GMR	: Guide des Médicaments Remboursables
IC	: Intervalle de confiance
ICH	: Conseil International d'Harmonisation
ISR	: Ré-analyses aléatoires
IV	: Administration intraveineuse.
LEMM	: Les Entreprises du Médicament au Maroc
MAD	: Dirham marocain
MTE	: Marge thérapeutique étroite
NB	: Nota bene
NFS	: Numération de la formule sanguine
OCDE	: l'Organisation de coopération et de développement économiques

OMC	: l'Organisation mondiale du commerce
OMS	: L'Organisation mondiale de la Santé
PA	: Principe actif.
PAES	: Études de sécurité post-AMM
PBR	: Prix Base de Remboursement
PE	: Pharmacopée européenne
PFHT	: prix fabricant hors taxes
PGR	: Plan de Gestion de Risque
PIB	: produit intérieur brut
PMDA	: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan
PPN	: Politique Pharmaceutique Nationale
PPV	: Prix public de vente
R	: Produit référence
RAMED	: Régime d'Assistance Maladie
RCP	: résumé des caractéristiques du produit
SADC	: Southern African Development Community
SIDA	: Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise.
T max	: Temps jusqu'à l'atteinte de Cmax
T	: Produit testé
TACM	: Taux de Croissance Annuel Moyen
TVA	: Taxe sur la valeur ajoutée
VO	: Voie orale.



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des Figures

Figure 1: le médicament générique, un médicament à part entière, ANSM.....	10
Figure 2: Les étapes du processus de fabrication : clonage, sélection, expansion et culture de la lignée cellulaire, isolation, purification et caractérisation de la substance active. Ces étapes peuvent varier entre les laboratoires producteurs, conduisant aux différences entre bio similaires et avec le médicament de référence.....	15
Figure 3: Concentration plasmatique en PA en fonction du temps	18
Figure 4: Variation du facteur F selon la voie d'administration (IV/VO).....	19
Figure 5: Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique (l'aire sous la courbe concentration plasmatique temps est grisée)	21
Figure 6: Exemple de formulations bio équivalentes et bio-inéquivalentes	27
Figure 7: Exemple de médicament à MTE.....	28
Figure 8: Estimation du cout du développement d'un médicament.....	30
Figure 9: cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique	39
Figure 10: Le cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques	41
Figure 11: Structure du format CTD	43
Figure 12: Modalités d'enregistrement d'un médicament générique	45
Figure 13: le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020	50
Figure 14: les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2020	51
Figure 15: les principales aires thérapeutiques en 2020	51
Figure 16: les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2020	52
Figure 17: les derniers rapprochements	54
Figure 18: Evénements marquants de l'évolution du secteur de l'industrie pharmaceutique au Maroc	68
Figure 19: Canaux de distribution du médicament	79
Figure 20: Organigramme de la direction du médicament et de la pharmacie	85

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différents types de médicaments génériques.	11
Tableau 2: Principales différences entre le biosimilaire et le générique	16
Tableau 3: Comparaison dossier d'AMM, princeps vs générique	43
Tableau 4: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique (2015-2019)	69
Tableau 5: Part et évolution du CA de l'industrie pharmaceutique par catégorie de médicaments (En millions de MAD)	70
Tableau 6: Part et évolution des unités produites par l'industrie pharmaceutique par catégorie de médicaments (en milliers de boites)	70
Tableau 7: Part et évolution du CA par statut fabriqué ou importé (en millions de dirhams)	71
Tableau 8: Part et évolution du nombre d'unités par statut fabriqué ou importé (En millions d'unités)	72
Tableau 9: Evolution des unités commandées par catégorie entre 2016 et 2019 (en millions d'unités)	75
Tableau 10: Evolution du montant d'achat (HT) par catégorie entre 2016 et 2019 (en millions de dirhams)	75
Tableau 11: Fonctions de la Direction du médicament et de la pharmacie	84
Tableau 12: Décrochage du générique.	86
Tableau 13: Résumé des tests et essais préconisés pour les modifications mineures et majeures.....	106
Tableau 14: Résumé de la mise en œuvre de la transposition industrielle latérale (selon les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc)	112

Liste des graphiques

Graphique 1: part des génériques dans le marché pharmaceutique total en 2017	56
Graphique 2: classement des dix premiers fabricants de médicaments génériques dans le monde en 2018, selon le chiffre d'affaires	57
Graphique 3: Chiffre d'affaires entre 2016 et 2018 source: IQVIA	60
Graphique 4: Nombres de boites vendues (Millions)	60
Graphique 5: Générique et princeps : part du marché en unités	61
Graphique 6: Part de la production locale et de l'importation en unités source: IQVIA 2020	62
Graphique 7: Volume du marché pharmaceutique privé en unités, hors alimentation infantile, d'après les données d'IMS Health sur la période 2007-2017	62
Graphique 8: Consommation privée en médicaments par personne en volume. IMS Heath 2007-2017	63
Graphique 9: Croissance de la consommation des médicaments du marché privée per capita en valeur (1991-2009).	63
Graphique 10: Evolution des dépenses consacrées au Maroc au secteur de la santé (1997/98 à 2017)	64
Graphique 11: Répartition des dépenses nationales de santé par source de financement	66
Graphique 12: Dynamique de création des EPI au Maroc	67
Graphique 13: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique en millions de dirhams (2015-2019)	69
Graphique 14: Evolution en volume du marché pharmaceutique privé en millions d'unités.....	71
Graphique 15: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique en millions de dirhams (2015-2019)	72
Graphique 16: Répartition des importations du médicament produit fini (Classe 3004) par pays (2019 en millions de dirhams)	73
Graphique 17: Evolution de la consommation per capita des médicaments (2007-2017)	74
Graphique 18: Evolution des achats (HT) de la division de l'approvisionnement en unités commandées par catégorie entre 2016 et 2019	76
Graphique 19: Comparaison de la part relative des achats (HT) de la division de l'approvisionnement en unités et valeur par catégorie 2019	76
Graphique 20: Répartition des exportations des médicaments produits finis (Classe 3004) par pays (2019 en millions de dirhams)	78



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIER CHAPITRE : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS	4
I. DEFINITION DU MEDICAMENT	5
II. TYPES DE MEDICAMENTS	6
III. LE MEDICAMENT GENERIQUE.....	9
1. Définition	9
2. Classification des médicaments génériques	10
a. Classification pharmaceutique	10
b. Classification d'après la dénomination	12
c. Définitions autres que celles des génériques	12
IV. CAS PARTICULIERS DES SPECIALITES BIOLOGIQUES SIMILAIRES	13
1. Médicaments biologiques	14
2. Médicaments biosimilaires	14
3. Particularité des biosimilaires par rapport aux génériques	16
V. PHARMACOLOGIE DU MEDICAMENT GENERIQUE	17
1. La Biodisponibilité	17
a. Définitions.....	17
b. Profil de biodisponibilité	20
c. Intérêt de la notion de la biodisponibilité.....	22
d. Les facteurs influençant la biodisponibilité	23
2. La bioéquivalence	25
a. Définitions	25
b. Intérêt des études de bioéquivalence	26
c. Réalisation de l'étude	26
VI. NAISSANCE D'UN MEDICAMENT	29
1. Recherche et développement (R&D)	29
1.1. Recherche pharmaceutique	31
1.2. Développement	31
1.2.1. Développement industriel et pharmaceutique	31
1.2.2. Développement préclinique	32
1.2.3. Développement clinique	34
a. Essais de phase I	35

b. Essais de phase II	35
c. Essais de phase III	36
d. La phase IV	36
1.2.4. Développement commercial et économique	36
2. Cycle de vie administratif des médicaments	37
2.1. La protection des médicaments princeps	37
2.1.1. Propriété intellectuelle : la protection par le brevet	37
2.1.2. Protection administrative des données	38
2.2. Les types de brevets	39
2.3. Certificat complémentaire de protection CCP	40
2.4. L'arrivée du générique	40
2.5. L'autorisation de mise sur le marché	42
2.6. La période de commercialisation	46
2.7. Disparition	46
DEUXIEME CHAPITRE : LES DEFIS DU MEDICAMENT GENERIQUE	49
I. LE MARCHE MONDIAL DU MEDICAMENT	50
1. L'évolution du marché mondial des médicaments	50
2. Les génériques dans le marché pharmaceutique mondial	55
II. LE MARCHE PHARMACEUTIQUE MAROCAIN	58
1. Généralités	58
2. Le marché privé du médicament entre 2016 et 2018	59
a) Le marché privé en valeur et en unités	59
b) Part de la fabrication et de l'importation	61
c) Evolution de la consommation du marché privé ;	62
3. Marché national du médicament	64
a. Secteur de la santé national marqué par un faible financement public et une forte participation des ménages	64
b. L'offre au niveau du marché national du médicament	67
c. La demande au niveau du marché national du médicament	73
III LE MINISTERE DE LA SANTE : PRINCIPAL ACTEUR DU MARCHE DES MEDICAMENTS AU MAROC	80
1. La commission interministérielle des prix	81
2. L'Agence Nationale de l'Assurance Maladie	81

3. Les organismes gestionnaires	82
4. La promotion des médicaments génériques	85
TROISIEME CHAPITRE : L'APPORT DE LA NOUVELLE MISE A JOUR DE LA REGLEMENTATION MAROCAINE VIS-A-VIS DE LA BIOEQUIVALENCE	88
I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE MAROCAIN	89
II. CONTEXTE REGLEMENTAIRE INTERNATIONAL	93
III. ÉTUDE DE BIOEQUIVALENCE	93
1. Médicaments génériques fabriqués localement	93
2. Médicaments génériques importés	94
IV. DISPENSES DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE	94
1. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques.....	95
2. Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site	97
3. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) de l'OMS des substances actives	101
4. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV)	104
V. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	105
VI. CAS D'EXIGENCE DE BIOEQUIVALENCE	107
1. Les médicaments administrés par voie orale à action systémique disponible sous forme de comprimés, gélules et suspensions orales à libération immédiate	107
2. Les médicaments administrés par voie non orale et non injectable à action systémique	108
3. Les médicaments à action systémique et à libération modifiée	108
5. Les médicaments à action locale qui ne passent pas dans la circulation générale	108
VII. TRANSPOSITION INDUSTRIELLE LATERALE	108
VII. DOCUMENTATION CONCERNANT LES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE.....	114
VIII. CONCEPTION ET REALISATION DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE	115
1. Conception de l'étude	115
1.1 Une conception standard	115
1.2 Une conception alternative	116
2. Choix du médicament de référence	118
3. Emballage des médicaments de référence et du TEST.....	118
4. Nombre de sujets.....	119

5. Sélection des sujets	119
6. Conduite de l'étude	120
7. Les temps d'échantillonnage	122
8. Définition des caractéristiques à étudier	123
9. Description de la méthodologie bioanalytique	124
10. Limites d'acceptation	125
11. Analyse statistique	126
12. Evaluation	127
CONCLUSION	129
RESUMES	131
ANNEXES	135
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	154



INTRODUCTION

Il existe deux types de médicaments sur le marché : les médicaments princeps et les médicaments génériques.

Quand un laboratoire pharmaceutique développe un principe actif, celui-ci est protégé par un brevet qui garantit le droit exclusif de le commercialiser en tant que médicament innovant pendant 20 ans.

Après cette période, le laboratoire innovant peut continuer à produire ce médicament princeps, tandis que d'autres laboratoires pharmaceutiques peuvent produire des copies de ce médicament appelés génériques, ces derniers doivent satisfaire les critères de qualité, d'innocuité et de sécurité tel que le médicament princeps. (1)

Les génériques doivent être équivalents et interchangeables avec le médicament princeps, à savoir une même efficacité et même innocuité pour une même dose et sous la même forme pharmaceutique.

Pour prouver cette équivalence, des études pharmacocinétiques devraient être menées pour démontrer indirectement l'efficacité et l'innocuité des médicaments génériques.

Les essais cliniques ont été remplacés par des études de bioéquivalence. Ces études sont requises pour certaines molécules et formes pharmaceutiques, de façon que les autorisations de mise sur le marché ne seront accordées par le ministère que si cette exigence est remplie.

En l'absence de réglementations internationales unifiées sur les études de bioéquivalence, plusieurs pays et organisations internationales ont établi leurs propres réglementations et recommandations. (1)

Au Maroc, le secteur pharmaceutique est étroitement contrôlé et réglementé par l'État au moyen d'un arsenal juridique lourd et étouffant.

Une nouvelle étape a été franchie avec la publication d'une nouvelle législation sur la bioéquivalence des médicaments génériques, il s'agit du décret n° 2-17-429 qui modifie et complète le décret n° 2-12-198 du 12 juin 2012, qui oblige les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser des médicaments génériques de présenter une étude de bioéquivalence avant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, la nouvelle loi définit les conditions nécessaires pour mener les études bioéquivalence sur les médicaments génériques fabriqués localement ainsi que pour ceux importés en tant que produits finis ou en vrac.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les exigences techniques et réglementaires pour la mise en œuvre de la bioéquivalence d'un médicament générique au Maroc.

Dans un premier lieu, nous rappellerons quelques détails importants sur le médicament générique ainsi que sur le cycle de vie d'un médicament de façon générale, puis dans une seconde partie nous allons exposer les défis du médicament générique au niveau national et mondial, pour en finir au niveau du troisième chapitre avec la nouvelle mise à jour du cadre réglementaire marocain y compris son apport sur la qualité méthodologique de conduite des essais de bioéquivalence.



*PREMIER CHAPITRE :
GENERALITES SUR LES
MEDICAMENTS*

I. Définition du médicament :

En France, le **code de la Santé publique (article L.5111-1)** définit le médicament tel qu'il a été déterminé par l'**Organisation mondiale de la santé OMS**. Ainsi « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Le médicament respecte une réglementation stricte et s'inscrit dans un circuit de fabrication et d'approvisionnement très encadré et strictement surveillé aussi bien pour les professionnels que pour les patients.

Le médicament contient :

- ▶ Un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- ▶ Des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. (2)

La législation **marocaine** définit le médicament au niveau de **l'article 1 de la loi 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie :

« *Comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.* » (3)

Trois approches ont été adoptées par les juristes pour définir le médicament et permettre de caractériser si un produit donné est « un médicament » ou non :

1. **Le médicament par Présentation** : C'est le concept de base et le concept sur lequel repose la définition formelle. Le médicament est ce qui est « exposé » au public pour traiter les maladies. Ceci est une déclaration du fabricant du médicament. Évidemment, en raison du risque de fraudeurs, cette réclamation doit être vérifiée.

Ce qui est considéré, ce sont les vertus confiées au produit, présumées par l'introduction,

plutôt que la réalité des propriétés thérapeutiques ou préventives. Par conséquent, il est inutile de rechercher si le produit possède objectivement les propriétés annoncées qui lui attribuent la qualité du médicament.

La mention de l'introduction a pour but de protéger la santé des consommateurs et du public en évitant la commercialisation de produits sans effet thérapeutique.

2. **Le médicament par Fonction** : La qualité du médicament dépend de la qualité intrinsèque du produit et de son impact sur l'organisme. Bien entendu, ces attributs doivent être vérifiés. Ce principe étend le concept de médicament au diagnostic et à la modification de la fonction des organes.

3. **Le médicament par Composition** : Cette méthode est exclue par la définition officielle. La présence de substances spécifiques n'est pas suffisante pour qualifier le produit de médicament (par exemple : le peroxyde d'hydrogène n'est pas un médicament en soi ; c'est un antiseptique, pas un produit capillaire). Le terme substance peut avoir de nombreuses significations, y compris des significations très larges, incluant une variété de produits simples. **L'article 3 du CMP** stipule que « *Sont qualifiées substances actives, les substances qui possèdent des propriétés médicamenteuses au sens de l'article premier du code* ».

Ainsi, la substance désigne un produit simple d'origine naturel (minérale, animale ou végétale) ou synthétique. La composition est un mélange de produits ou bien également la juxtaposition de plusieurs composés.(3,4)

II. Types de médicaments :

Selon l'article 2 de la loi 17-04 précitée, « *sont considérés comme des médicaments* :

1. *La préparation magistrale qui est tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;*
2. *La préparation officinale qui est tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la ou des pharmacopée (s) en vigueur ;*

3. *Le médicament spécialisé de l'officine qui est tout médicament préparé entièrement dans l'officine du pharmacien sous son contrôle direct et dont il assure la dispensation ;*
4. *La préparation hospitalière qui comprend :*
 - *Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire qui, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, est préparé par un pharmacien dans le lieu d'hospitalisation selon les indications de la ou des pharmacopée (s) en vigueur ;*
 - *Les gaz médicaux produits au moyen d'un générateur ou tout autre dispositif adapté. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients.*
5. *La spécialité pharmaceutique qui est tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;*
6. *La spécialité générique d'une spécialité de référence*
7. *Le médicament immunologique qui est tout médicament consistant en :*
 - a) allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;*
 - b) vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;*
8. *Le médicament homéopathique qui est tout médicament obtenu à partir de produits, substance(s) ou composition(s) appelés souche(s) homéopathique(s) selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la ou les pharmacopées en vigueur ;*
9. *Le médicament radio pharmaceutique qui est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur.*

On désigne sous les noms de :

- *Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio pharmaceutique ;*
 - *Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radio pharmaceutique final ;*
 - *Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.*
- 10. Les produits d'hygiène corporelle et les produits cosmétiques renfermant dans leur composition une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'article premier ci-dessus ou renfermant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire ;*
 - 11. Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ;*
 - 12. Les dérivés stables du sang ;*
 - 13. Les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac ;*
 - 14. Les concentrés pour hémodialyse ;*
 - 15. Les solutés pour dialyse péritonéale ;*
 - 16. Les gaz médicaux ;*
 - 17. Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme ou sur l'animal*
 - 18. Les préparations à base de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée.*
 - 19. Le produit officinal divisé qui est toute drogue simple, tout produit chimique et toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui soit par la pharmacie d'officine qui le dispense ».(3)*

III. Le médicament générique

1. Définition :

La loi 17-04 portant code du Médicament et de la Pharmacie clarifie la définition du médicament générique : *« 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 constituent un groupe générique. »*

Il est donc à noter que les différentes formes médicamenteuses orales qui sont libérées immédiatement sont considérées comme la même forme médicamenteuse : la gélule peut donc être remplacée par un comprimé. De même, divers sels, éthers, esters, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de principes actifs sont considérés comme ayant la même composition de principes actifs sauf s'ils ont des caractéristiques reconnues qui sont significativement différentes à cet égard. Dans ce cas, le fabricant doit fournir des informations supplémentaires pour prouver la sécurité et l'efficacité du dérivé de la substance active. (3)

Cette définition regagne celle de **la directive 2004/27/CE** du parlement européen et du conseil de l'union européenne à travers laquelle, *« on entend par "médicament générique", un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité »* (5)

En somme, la copie d'un médicament original produit un médicament générique mais celle-ci n'est pas forcément similaire. Il peut apporter des différences acceptables à condition qu'il n'affecte pas la bioéquivalence des génériques par rapport à l'original. C'est la seule garantie du même effet thérapeutique. En d'autres termes, ces différences ne devraient pas modifier la quantité ou la vitesse à laquelle l'ingrédient actif est libéré dans le corps. La présence d'excipients à effet notoire est peu fréquente. Ils sont disponibles pour les principes et les génériques.(6)

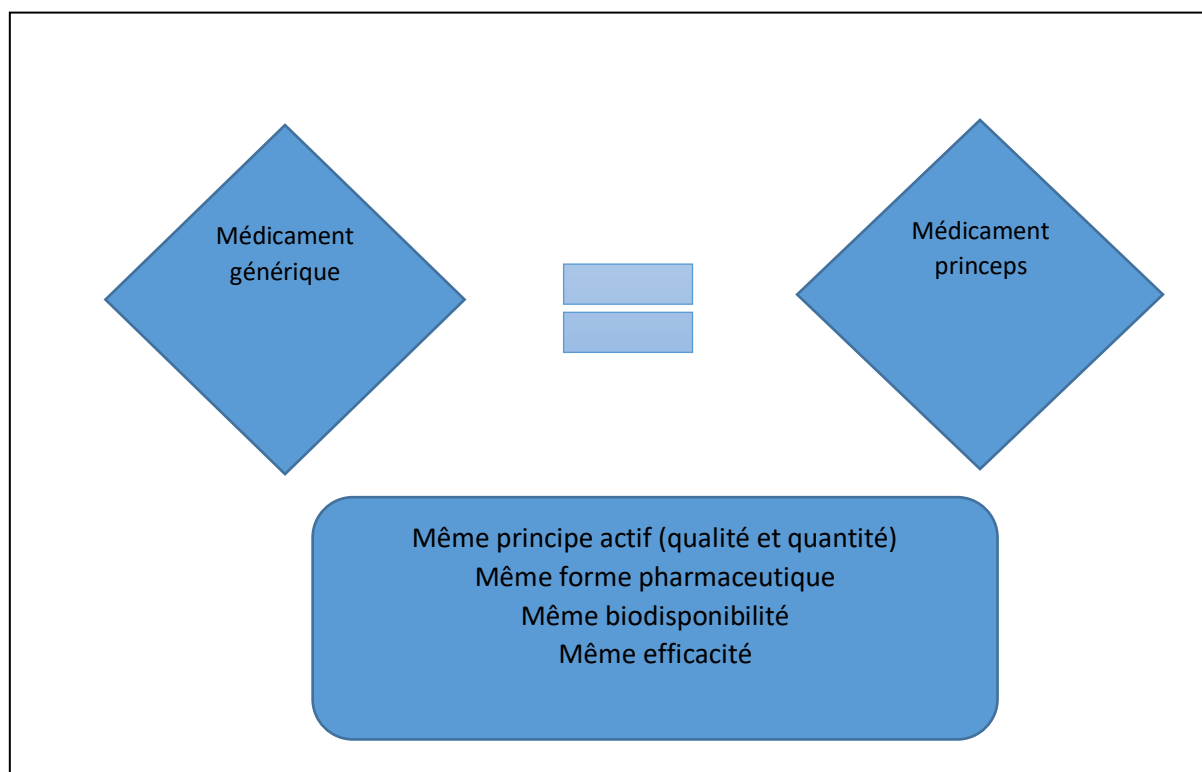


Figure 1: le médicament générique, un médicament à part entière, ANSM.

Les médicaments génériques : des médicaments à part entière Décembre 2012 (5)

2. Classification des médicaments génériques :

a. Classification pharmaceutique :

Les médicaments génériques du même type contiennent les mêmes principes actifs. La différence de propriétés médicamenteuses permet de différencier les deux catégories : Catégorie **d'équivalent pharmaceutique** et catégorie **alternative pharmaceutique**. (7)

• Classe des équivalents pharmaceutiques :

Ces produits sont des copies exactement pareilles au produit principal. Ils ont les mêmes principes actifs, les mêmes formes chimiques et pharmaceutiques, la même dose, la même concentration et la même voie d'administration (7). Ils sont également connus sous le nom de **génériques complets**. (7)

En Europe, ces produits obéissent au statut de médicaments « *essentiellement similaires* ». S'ils remplissent les conditions des alternatives génériques définies par la Fédération Internationale de Pharmacologie (FIP), ils sont interchangeables. La FIP stipule que ces produits sont des produits pharmaceutiques qui répondent aux mêmes normes réglementaires, de qualité, de sécurité et d'efficacité, et de bioéquivalence. Ils renferment la même quantité de principe actif. Ils ont le même mode d'administration et de dosage (8). Aux États-Unis, on parle de **génériques alternatifs** (9). (7)

• **Classe des alternatives pharmaceutiques :**

Ce sont des copies qui reproduisent l'effet thérapeutique du médicament d'origine tout en présentant une différence dans la formulation chimique (ex : différence de sel, Ester, ...), la forme galénique, le dosage ou l'efficacité.

Les produits qui ne diffèrent que par leur formulation de leur équivalent d'origine peuvent s'avérer bio équivalents dans des essais contrôlés in vivo. Par conséquent, ils sont compatibles avec l'homologue d'origine (7). Ceux-ci sont communément appelés « génériques équivalents » : terme utilisé partout aux États-Unis (9).

Il est également considéré comme un médicament générique de remplacement dans le cadre d'un médicament générique si les conditions énoncées au PIF (8) sont remplies.

Une copie qui améliore le médicament d'origine en termes de dosage, de forme posologique, de tolérabilité ou d'efficacité, par exemple en fournissant un système de réservoir, est appelée Génériques Plus. (7)

Tableau 1: Les différents types de médicaments génériques. (7)

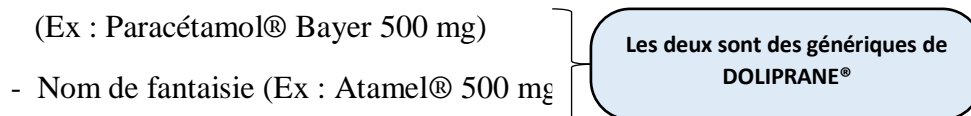
Génériques intégraux	Génériques équivalents	Génériques plus
Copies intégralement identiques à la spécialité princeps.	Copies qui tentent de restaurer l'activité thérapeutique originale mais pouvant produire un changement dans la formulation.	Copies perfectionnées quant à leur dosages, formes pharmaceutiques ou tolérance.

b. Classification d'après la dénomination :

Selon la dénomination les génériques sont classés en deux groupes (8) :

- **Les génériques de marque ou "branded generic"** caractérisés par un nom de « fantaisie ».
- **Les génériques sous Dénomination Commune Internationale (DCI)** portent aussi bien son nom que celui du fabricant. Ils sont parfois désignés comme «**génériques purs** » puisqu'ils sont identiques au produit original (9,10).

Exemple : - Une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom de fabricant



c. Définitions autres que celles des génériques :

- **Médicament de co-marketing** : le propriétaire d'un brevet et un ou plusieurs licenciés peuvent commercialiser compétitivement un médicament. Toutefois, la commercialisation de la même molécule se fait sous divers noms. (7)
- **Médicament en co-promotion** : Il réjouisse du même processus du médicament de co-marketing à l'exception de sa commercialisation sous le même nom par des collaborateurs distincts tout en profitant du champ d'action de l'autre. (7)
- **Médicament sous licence** : C'est un médicament identique au médicament original : c'est le cas de la cession par une entreprise de sa licence d'exploitation d'un médicament protégé à une autre entreprise. Les gains retirés de sa commercialisation sont en partie versés au pourvoyeur de licence. Les cessions de licence de fabrication par des titulaires de produits de marque donnent naissance aux marques sous licence. (7)
- **Médicament en co-développement** : Il s'agit d'un médicament commercialisé au moins par deux entreprises ayant contribué aux dépenses d'étude et de développement. (7)
- **Médicament « Me-too »** : Ce sont des médicaments différents qui ont la même activité médicale mais qu'ils sont enregistrés séparément. (7)

- **Médicament de contrefaçon** : Tout médicament déformé est déterminé par l'OMS comme une falsification : « *Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié.* »(11)

IV. Cas particuliers des spécialités biologiques similaires :

Les médicaments biologiques ont totalement modifié la prise en charge de nombreuses pathologies sous-estimées, leur particularité repose sur leurs substances actives, qui sont produites par des organismes vivants.

Quand un biomédicament perd son brevet de protection, il peut être copié pour obtenir un biomédicament dit « biosimilaire », identique à un biomédicament de référence qui a été autorisé. Cela augmente le nombre d'options de traitement disponibles pour les patients.

L'augmentation des prescriptions de ces biosimilaires est également un enjeu important pour notre système de santé. (12)

En termes de chiffre d'affaires, on parle de milliards d'euros. Les ventes de biomédicaments ont explosé, passant de 78 milliards de dollars américains en 2006 à 179 milliards de dollars américains en 2014, et qui ont atteint 300 milliards de dollars américains en 2020, afin de représenter près d'un -Troisième du total du marché pharmaceutique mondial. Leur taux de croissance sera le double de celui de ces derniers.

Dans cette nouvelle génération de médicaments, les anticorps monoclonaux utilisés pour traiter le cancer et les maladies auto-immunes représentent la plus grande part, avec 31 % , les protéines recombinantes représentaient 26 % du marché (insuline et hormone de croissance pour les antidiabétiques...), suivies des vaccins avec 17 %.(12)

Au Maroc, on assiste à une accentuation des dépôts de dossiers des médicaments issus des biotechnologies afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, il y a de ce fait aujourd'hui 55 spécialités biosimilaires autorisées dans le hall national. C'est le cas du filgrastim, de l'érythropoïétine, de l'insuline et de l'infliximab, dont le brevet est tombé dans

le domaine public en 2014, conduisant à l'arrivée de son biosimilaire au Maroc en 2015 ; sous le nom de REMSIMA®.

Ainsi que 24 produits prétendument biosimilaires sont en cours d'évaluation par la Direction du médicament et de la pharmacie pour l'acquisition d'une autorisation de mise sur le marché national. (12)

A présent, tous les médicaments biologiques qui existent au Maroc sont importés et ont déjà été autorisés à la vente dans le pays d'origine. Parallèlement, un nouveau décret basé sur la réglementation européenne (**Décret n° 2-14-841 du 5 août 2015**) vient d'installer un cadre réglementaire pour les produits pharmaceutiques tels que les biomédicaments et leur biosimilaires. Ce nouveau décret en compagnie du circulaire **15 DMP/00** définissent la qualité des dossiers de demande d'enregistrement et des éléments de dépôt. Ce qui donne beaucoup plus de transparence et d'égalité dans le traitement des dossiers par l'administration. (12)

1. Médicaments biologiques :

Les médicaments biologiques sont définis à l'article L5121-1 du Code de la santé publique de France comme « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ». (13)

En d'autres termes, on différencie les médicaments biologiques de ceux dont le principe actif résultant de la synthèse chimique qui restent les plus décrits dans la pharmacopée actuelle. Comme médicaments biologiques on cite : les vaccins, les protéines thérapeutiques et les anticorps monoclonaux. À titre d'exemple, les anticorps monoclonaux ont plus de 650 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 150 000 daltons, tandis que les médicaments synthétisés chimiquement tels que le paracétamol ont un poids moléculaire de 151 daltons. (14)

2. Médicaments biosimilaires :

Un médicament bio similaire est défini par l'article **L.5121-1 15°** du code de la santé publique de France comme « *un médicament biologique de même composition qualitative et*

quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ». (13,14)

Les bio similaires sont définis comme des médicaments similaires aux médicaments biologiques de référence et ne sont pas des copies identiques comme dans le cas des génériques. En effet, les bio similaires ne peuvent pas être exactement les mêmes que les bio médicaments de référence en raison de la variation naturelle de l'origine biologique ou du Processus spécifique du fabricant. De ce fait, l'approbation réglementaire des bio similaires nécessite plus de recherches que les génériques pour garantir que des différences subtiles n'affectent pas la sécurité ou l'efficacité. (12)

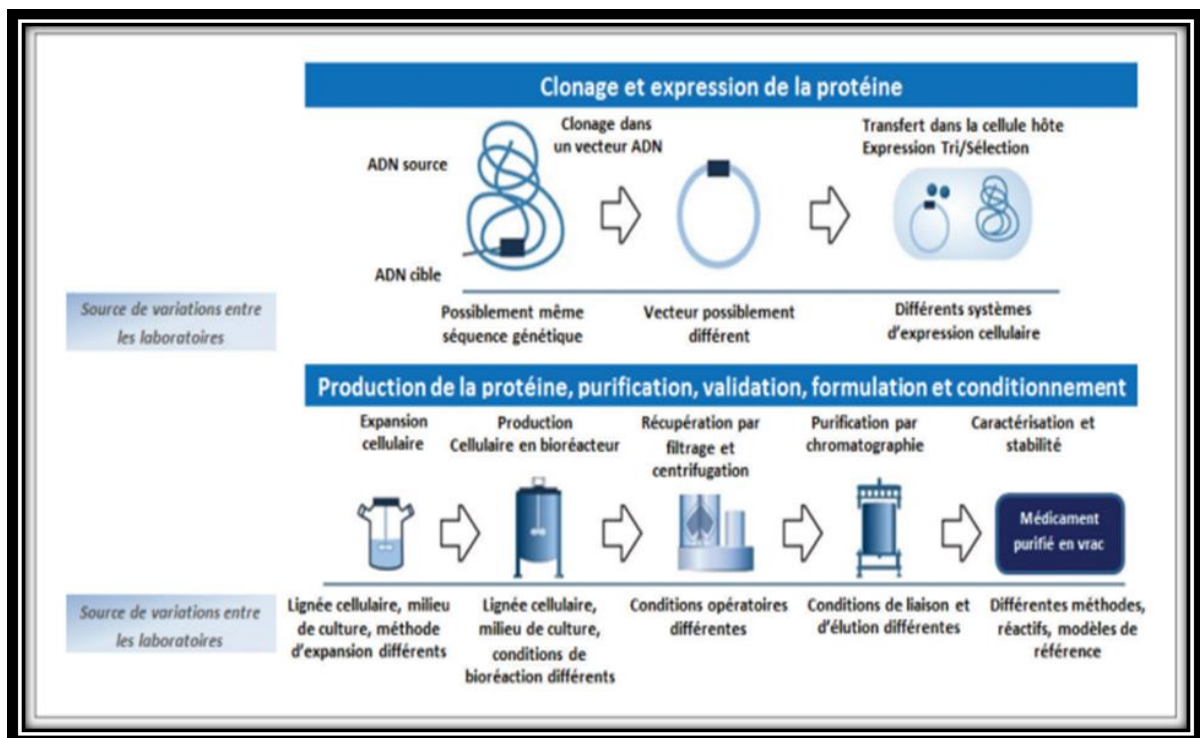


Figure 2: Les étapes du processus de fabrication : clonage, sélection, expansion et culture de la lignée cellulaire, isolation, purification et caractérisation de la substance active. Ces étapes peuvent varier entre les laboratoires producteurs, conduisant aux différences entre bio similaires et avec le médicament de référence.(14)

3. Particularité des biosimilaires par rapport aux génériques

Les biosimilaires ne respectent pas strictement la définition des génériques. En réalité, le développement générique se base sur la présentation de la bioéquivalence avec le médicament de référence par des études pharmacocinétiques. En raison du processus de fabrication, les biosimilaires ne peuvent pas être exactement les mêmes.

L'enregistrement des biosimilaires est principalement basé sur des études de comparabilité visant à démontrer la similitude avec les médicaments biologiques de référence. Les biosimilaires doivent présenter des similitudes structurelles, fonctionnelles et précliniques (bioéquivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique, toxicité). En fin de compte, cette similitude doit être validée par des études cliniques de non-infériorité (efficacité, sécurité, immunogénicité) par rapport au médicament biologique de référence, chose qui n'est pas requise pour les génériques. (14)

Les différences majeures entre les génériques et les biosimilaires sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2: Principales différences entre le biosimilaire et le générique (12)

<i>Caractéristiques</i>	<i>Génériques</i>	<i>Bio similaires</i>
Molécules	Taille et structure simples Poids moléculaire faible	Structure complexe, taille importante Poids moléculaire élevé
Production	Synthèse chimique	Synthèse par biotechnologie
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique
Circuit réglementaire	Court-Dossier simplifié bibliographique	Europe: guidelines pour l'enregistrement des bio similaires
Dossier	Etudes de biodisponibilité (Bioéquivalence)	Essais cliniques (phases I & III)
Temps de développement	3 ans	6 à 9 ans
Coûts estimés	2 à 4 millions €	150 à 300 millions €

V. Pharmacologie du médicament générique

1. La Biodisponibilité :

a. Définitions

Pour que le PA puisse agir sur le site de son action, il doit généralement être présent en quantité suffisante dans la circulation générale. (15)

La biodisponibilité se définit comme : la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est absorbé à partir de la forme pharmaceutique et devient disponible dans la circulation générale.

La vitesse est déterminée en utilisant les paramètres **C_{max}** et **T_{max}**, et la quantité est déterminée en utilisant l'AUC (ou la quantité excrétée dans l'urine). (16)

La biodisponibilité est une propriété fondamentale d'un médicament qui dépend des facteurs spécifiques à la substance d'une voie d'administration particulière (et ne peut donc pas être modifié) et des facteurs du médicament sous le contrôle du galéniste. On ne peut pas dire que la biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique au sens strict, mais plutôt une variable qui ne dépend pas seulement des facteurs biologiques. C'est la seule variable pharmacocinétique que nous pouvons modifier et essayer d'améliorer. (17)

Afin de déterminer la biodisponibilité, on utilise :

- *La fraction bio disponible*, représentée par le facteur F, il varie de 0 à 1 et représente le pourcentage de la dose administrée disponible dans la circulation générale. En soi, 100% de la dose administrée par voie intraveineuse (IV) sera présente dans la circulation générale, ainsi $F = 1$.

Dans le cas d'un médicament administré par voie orale (VO), le PA doit franchir la barrière intestinale, puis il sera métabolisé par le foie (effet de premier passage hépatique) avant de rejoindre la circulation générale, c'est pourquoi on va retrouver seulement une fraction de la dose administrée, ainsi $0 < F < 1$.

- *Le facteur vitesse*, apprécié par la prise en considération de la concentration maximale qui rejoint la circulation générale notée **C_{max}** et le temps nécessaire pour l'obtention de cette dernière indiqué **T_{max}**.(15)

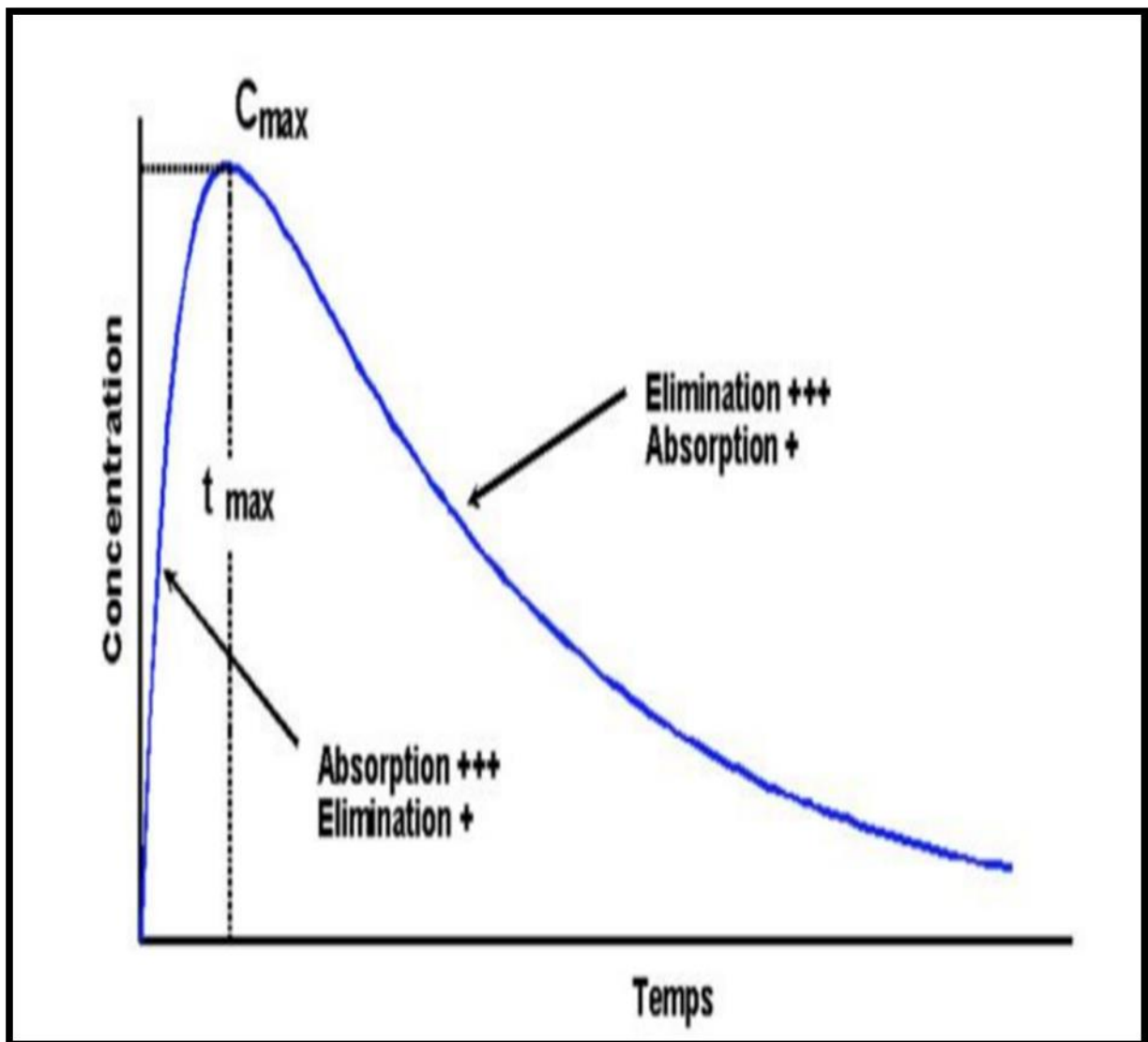


Figure 3: Concentration plasmatique en PA en fonction du temps (18)

Dans le but de déterminer le facteur F de biodisponibilité, il suffit de comparer les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) ou AUC (Area Under the Curve) après l'administration de chaque forme. Ces aires sont associées à la quantité de PA qui se trouve dans la circulation générale.

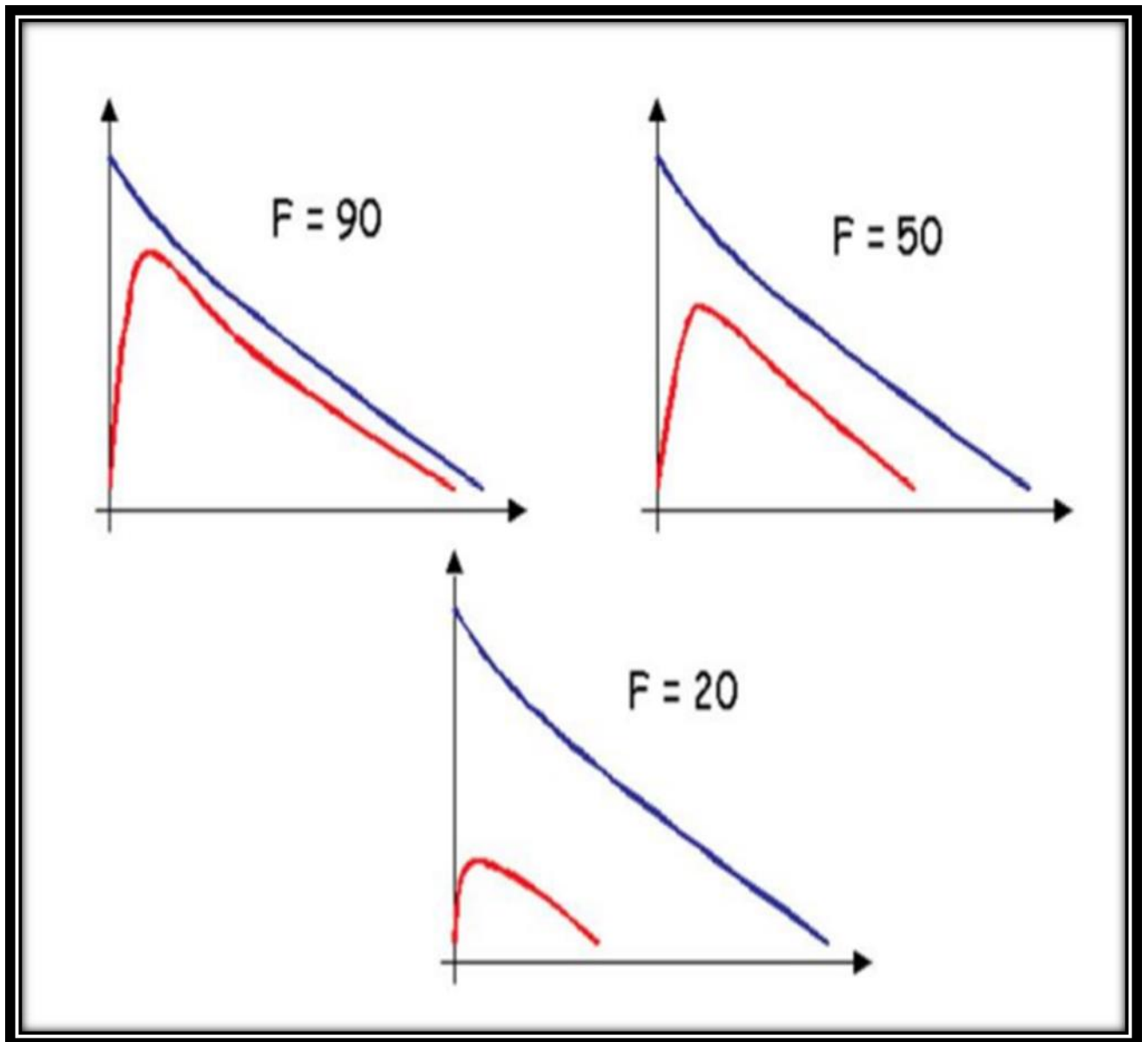


Figure 4: Variation du facteur F selon la voie d'administration (IV/VO)(18)

Il est important de distinguer :

- **la biodisponibilité absolue** est le pourcentage de dose (0-100 %) qui atteint la circulation générale. Son évaluation compare l'exposition après administration extravasculaire (EV) à l'exposition après administration intraveineuse (IV) utilisée comme référence (car elle est généralement considérée comme 100%).(17)

- **la biodisponibilité relative** consiste à comparer deux formulations (ou deux voies d'administration d'une même formulation) sans se référer à la voie IV. L'objectif de la biodisponibilité relative est de comparer les deux biodisponibilités, par exemple pour sélectionner le schéma posologique optimal (à jeun ou dans les aliments).

Il convient de noter qu'ignorer l'ampleur de la biodisponibilité absolue peut conduire à une interprétation discutable de la biodisponibilité relative. Par conséquent, doubler la biodisponibilité avec de nouveaux excipients ne signifie pas la même chose lorsqu'il s'agit de 3 à 6 % ou de 45 à 90 %. Dans le premier cas, les deux biodisponibilités sont faibles et insuffisantes, mais dans le second cas, le galéniste a effectivement optimisé la formulation. (17)

La compréhension de la biodisponibilité relative de deux formes spécifiques est à rapprocher à la biodisponibilité absolue. A titre d'exemple, si la biodisponibilité relative d'un comprimé est doublée par rapport au sirop, alors si $F = 3\%$ ou $F = 30\%$, les résultats ne seront pas les mêmes. Aussi, des études montrent que plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus la variabilité entre les individus est grande. (15,19)

b. Profil de biodisponibilité :

Pour évaluer la biodisponibilité à partir des données de concentration plasmatique dépendantes du temps, il faut déterminer la concentration plasmatique maximale du médicament, le temps nécessaire pour atteindre cette dernière ainsi que la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. (7,20) (Figure 5)

AUC : Aire sous la courbe ou surface sous la courbe représente la concentration de la substance active ou de ses métabolites dans un fluide biologique en fonction du temps. Il est généralement calculé en utilisant la méthode trapézoïdale et sert à estimer la biodisponibilité. (16)

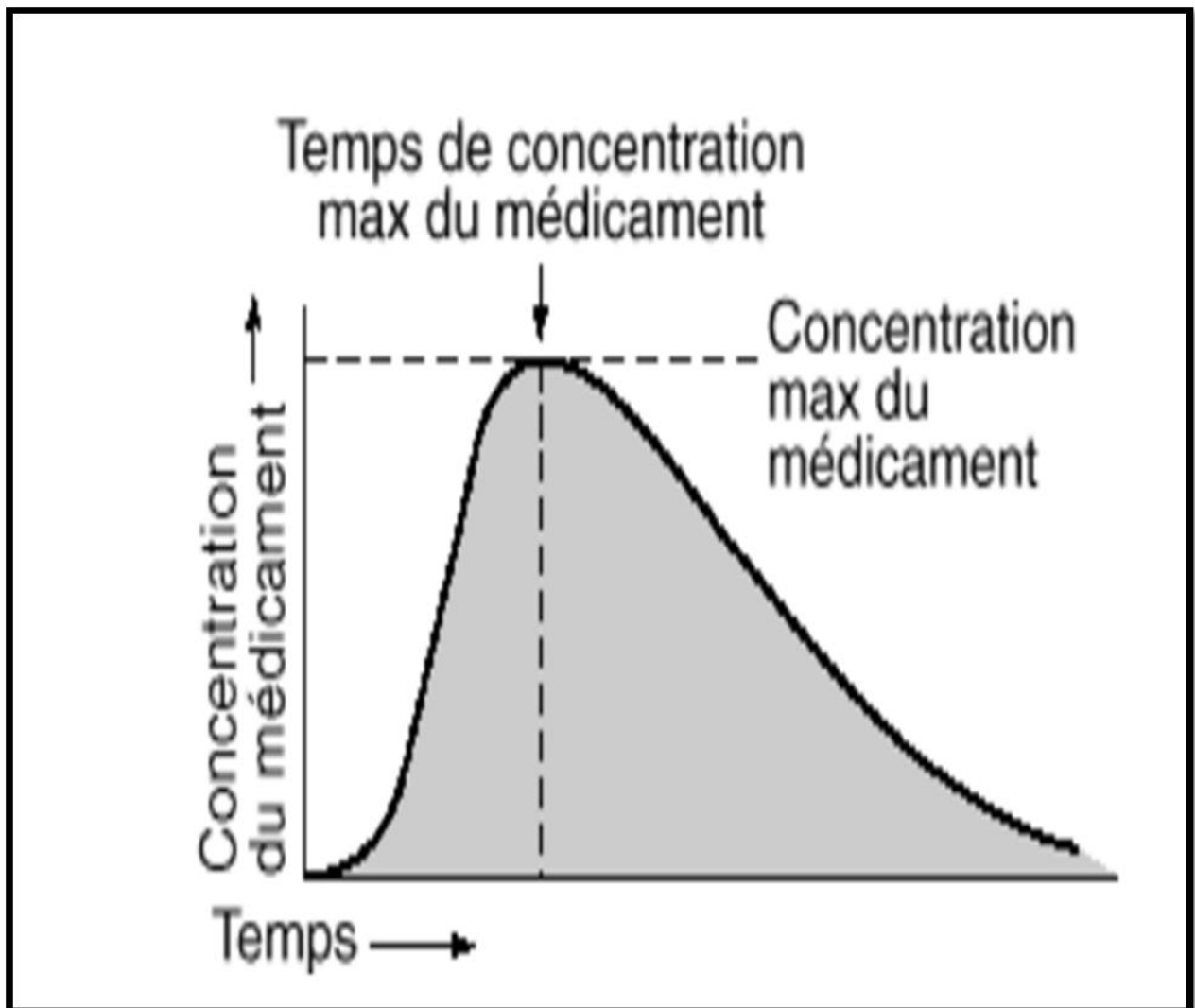


Figure 5: Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique (l'aire sous la courbe concentration plasmatique temps est grisée)

La concentration plasmatique d'une substance active s'accroît avec la vitesse et l'étendue de son absorption ; elle atteint son maximum lorsque le taux d'excrétion du médicament et son taux d'absorption sont les mêmes. Les mesures de biodisponibilité basées uniquement sur la concentration plasmatique maximale peuvent être sujettes à erreur car l'excrétion des médicaments commence dès qu'ils pénètrent dans la circulation sanguine. L'indicateur général du taux d'absorption le plus généralement employé est le « temps de pic », encore plus l'absorption est lente, plus il faudra de temps pour atteindre son pic. Néanmoins, le temps de pic n'est généralement pas une bonne mesure statistique car il s'agit d'un paramètre discret dépendant de la fréquence des prélèvements sanguins et de la reproductibilité du dosage biochimique.

L'aire sous la courbe de concentration (AUC) constitue le paramètre majeur de la biodisponibilité. Elle est directement pondérée à la quantité inchangée totale du médicament qui se trouve dans la circulation systémique. Des prélèvements sanguins fréquents sont nécessaires pour mesurer avec exactitude la courbe de concentration, cela nécessite que l'échantillon soit prélevé pendant une période de temps suffisante afin d'observer une élimination presque complète. Si les courbes de concentration plasmatique de deux médicaments sont superposables, on peut les considérer comme bio équivalents. Par ailleurs, deux médicaments qui ont des courbes de concentration plasmatique en fonction du temps différentes mais des AUC semblables, sont équivalents en termes de biodisponibilité par contre ils sont absorbés à des vitesses différentes.(7)

c. Intérêt de la notion de la biodisponibilité

1. Lors du développement d'un médicament, la détermination de sa biodisponibilité relative est obligatoire pour tout changement de procédés de fabrication ou pour commercialiser un générique. Afin de bien assimiler l'importance de ces études, l'exemple le plus concret est la survenue au Royaume-Uni en 1972 plusieurs cas d'intoxications à la digoxine due au changement de sa formulation doublant ainsi sa biodisponibilité.
2. Une faible biodisponibilité et une faible efficacité ne sont pas toujours équivalentes. En fait, une faible biodisponibilité peut être attribuée à l'effet de premier passage hépatique. Parfois cet effet peut convertir le médicament en métabolites pharmacologiquement

actifs ; dans ces conditions, l'administration par voie orale peut être aussi efficace que celle intraveineuse. C'est exactement le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol. En revanche, le vérapamil qui a une biodisponibilité de 15 % est 7 à 10 fois moins actif lorsqu'il est administré par voie orale que lorsqu'il est administré par voie intraveineuse à la même dose, parce que ses métabolites sont moins actifs.

3. Généralement les pro drogues n'apparaissent pas dans la circulation générale car elles se transforment rapidement en molécules actifs, donc elles ont une biodisponibilité faible voire nulle. Avoir une faible biodisponibilité n'est pas un problème en soi si cette dernière est constante entre les individus, ce qui n'est pas vraiment le cas. A vrai dire, plus la biodisponibilité est faible, plus sa variabilité affecte son profil pharmacocinétique.
(7)

d. Les facteurs influençant la biodisponibilité :

➤ **Formulation galénique** : c'est la forme sous laquelle le médicament est disponible, elle conditionne les différentes étapes conduisant à la solubilisation du médicament, c'est ainsi que chaque forme galénique se caractérise par une cinétique particulière.

➤ **Métabolisme au sein du tube digestif :**

Certains médicaments peuvent être dégradés grâce aux enzymes de la flore bactérienne du tube digestif, ce qui est le cas des peptides qui subissent une dégradation microbienne dans la muqueuse gastro-intestinale en cas d'administration par voie orale. Tandis que pour les pro drogues, le métabolisme digestif aboutit à la libération du principe actif

➤ **Inactivation au sein du tube digestif** : quelques exemples :

1. Les tétracyclines en présence des quelques ions comme le calcium créent un complexe insoluble
2. L'inactivation de L'isoprotérénol après une sulfo-conjugaison au niveau gastrique
3. L'inactivation de la pénicilline G après une hydrolyse acide.

➤ **Sécrétion gastrique :**

Ici la Glycoprotéine-P joue un rôle important dans la sécrétion des médicaments vers la lumière intestinale, c'est le cas de : digoxine, cyclosporine, érythromycine, phénytoïne.

➤ **Bol alimentaire :**

La consommation simultanée d'aliments et de médicaments peut affecter le processus d'absorption. En effet, ceci entraîne des changements physiologiques tels que, l'augmentation du débit sanguin et de la sécrétion de la bile, ainsi qu'une diminution de la vidange gastrique.

De manière générale, la prise d'un médicament à jeun favorise l'absorption. Néanmoins, il existe quelques exemples où la prise alimentaire favorise l'absorption (la griséofulvine)

➤ **Effet de premier passage hépatique :**

Une fois absorbé par la muqueuse du tractus gastro-intestinal, le principe actif est transporté vers le foie, où il sera probablement métabolisé avant de rejoindre la circulation générale. Ce phénomène est connu sous le nom d'« effet de premier passage hépatique ».

N.B. :

D'autres organes comme l'intestin, les poumons, et l'estomac peuvent aussi métaboliser le médicament lors du premier passage, mais le métabolisme hépatique reste le plus important. L'effet de premier passage du foie peut mener à une perte large du médicament et donc à une diminution de l'effet thérapeutique. Ceci est particulièrement prononcé avec les médicaments liposolubles. Ce processus est saturable et sujette à une grande variabilité interindividuelle, Le résultat de ce premier passage par le foie est souvent une diminution de la biodisponibilité.

- Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables: le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs, faisant ainsi de l'étape de premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique.

Par ailleurs, le résultat de l'effet de premier passage hépatique n'est pas toujours désagréable, car il peut conduire à la formation de métabolites actifs, ce qui est un facteur favorable à l'efficacité thérapeutique.

Exemple :

- Statines (simvastatine) : cet hypolipémiant se présente sous forme de «lactone» bien absorbé par le système digestif mais qui reste inactif jusqu'à son métabolisme en forme hydroxylée active au niveau du foie.(7)

2. La bioéquivalence :

La preuve de l'efficacité générique est fournie dans le dossier biopharmaceutique à l'aide d'une analyse comparative des données de biodisponibilité du générique et du médicament de référence. La biodisponibilité explique comment le médicament se trouve disponible dans le corps pour exercer son effet thérapeutique, elle est définie par des données pharmacocinétiques.

De ce fait, il est nécessaire de prouver que la biodisponibilité du médicament générique est équivalente à celle du médicament de référence, c'est ce qu'on appelle : La bioéquivalence.

Si cette dernière est démontrée, l'efficacité thérapeutique sera la même entre le médicament générique et le médicament de référence.(21)

a. Définitions :

D'après la législation marocaine (décret n° **2-12-198**) la bioéquivalence se définit par :

« 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. »

Par conséquent, deux médicaments comportant le même principe actif sont jugés bio équivalents quand ils sont qualifiés d'alternatives pharmaceutiques et leurs biodisponibilités se trouve dans les limites acceptables. Ces limites sont établies pour garantir des performances in vivo comparables, autrement dit, une similarité en termes de sécurité et d'efficacité. (22)

Autrement dit, pour qu'un médicament soit considéré comme générique d'un autre médicament, il doit :

- Posséder la même composition quantitative et qualitative en principe actif.
- Avoir la même forme galénique que le médicament de référence.
- Avoir la même biodisponibilité que le médicament de référence donc les deux sont bio équivalents.
- Avoir la même vitesse d'absorption et la quantité de médicament. (23) (22)

b. Intérêt des études de bioéquivalence :

Les essais de bioéquivalence constituent la base de la réglementation des médicaments génériques (27). Les médicaments génériques doivent répondre aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit original, ainsi que d'être thérapeutiquement équivalent et interchangeable avec ce dernier.

Une étude pharmacocinétique des deux produits chez un nombre limité de sujets constitue une méthode qui permet de démontrer l'équivalence thérapeutique sans mener d'études cliniques chez un grand nombre de patients. Dans ces études pharmacocinétiques, la description de l'innocuité et de l'efficacité du produit à tester est basée sur l'hypothèse que les concentrations plasmatiques du principe actif et/ou de ses métabolites entraîneront des concentrations semblables au site d'action voir la même efficacité thérapeutique. (22)

En somme, ces études fournissent une preuve indirecte de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament générique. (24)

c. Réalisation de l'étude :

Il s'agit généralement d'études croisées menées sur des volontaires sains (12-36 sujets en moyenne) choisis d'un groupe homogène (âge, sexe, physique, tabagisme, alcool, ...), et dont les conditions d'administration du produit doivent être standardisées, avec des heures de prises fixe, à jeun, en utilisant une quantité définie de liquide (150ml).

Chacun des sujets, reçoit le médicament générique et le princeps dans un ordre hasardeux, l'un après l'autre, en respectant un intervalle de temps précise entre les deux prises, il s'agit d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination, ce qui va permettre l'élimination de la substance active avant la deuxième administration, cette étape s'appelle : phase de «Wash out».

Après chaque dose, plusieurs échantillons de sang sont prélevés régulièrement pour mesurer la concentration plasmatique du PA au fil du temps.

La courbe de concentration plasmatique du principe actif, identifie trois paramètres pharmacocinétique, C_{max}, T_{max} et AUC. Ainsi, deux courbes sont obtenues pour chaque sujet, et la valeur moyenne de l'AUC et de la C_{max} mesurée au T_{max} du médicament générique et du médicament de référence sont calculées.

Par la suite, le rapport entre la moyenne de l'AUC générique et la moyenne de l'AUC du princeps est établie avec un intervalle de confiance à 90 %. La même chose s'applique à Cmax et Tmax.

Notez que l'intervalle de confiance à 90 % a une probabilité de 90% d'inclure la vraie valeur du paramètre estimé.

La bioéquivalence sera prouvée si l'intervalle de confiance à 90% du rapport des moyennes générique/référence des paramètres examinés est compris entre 80% et 125%.

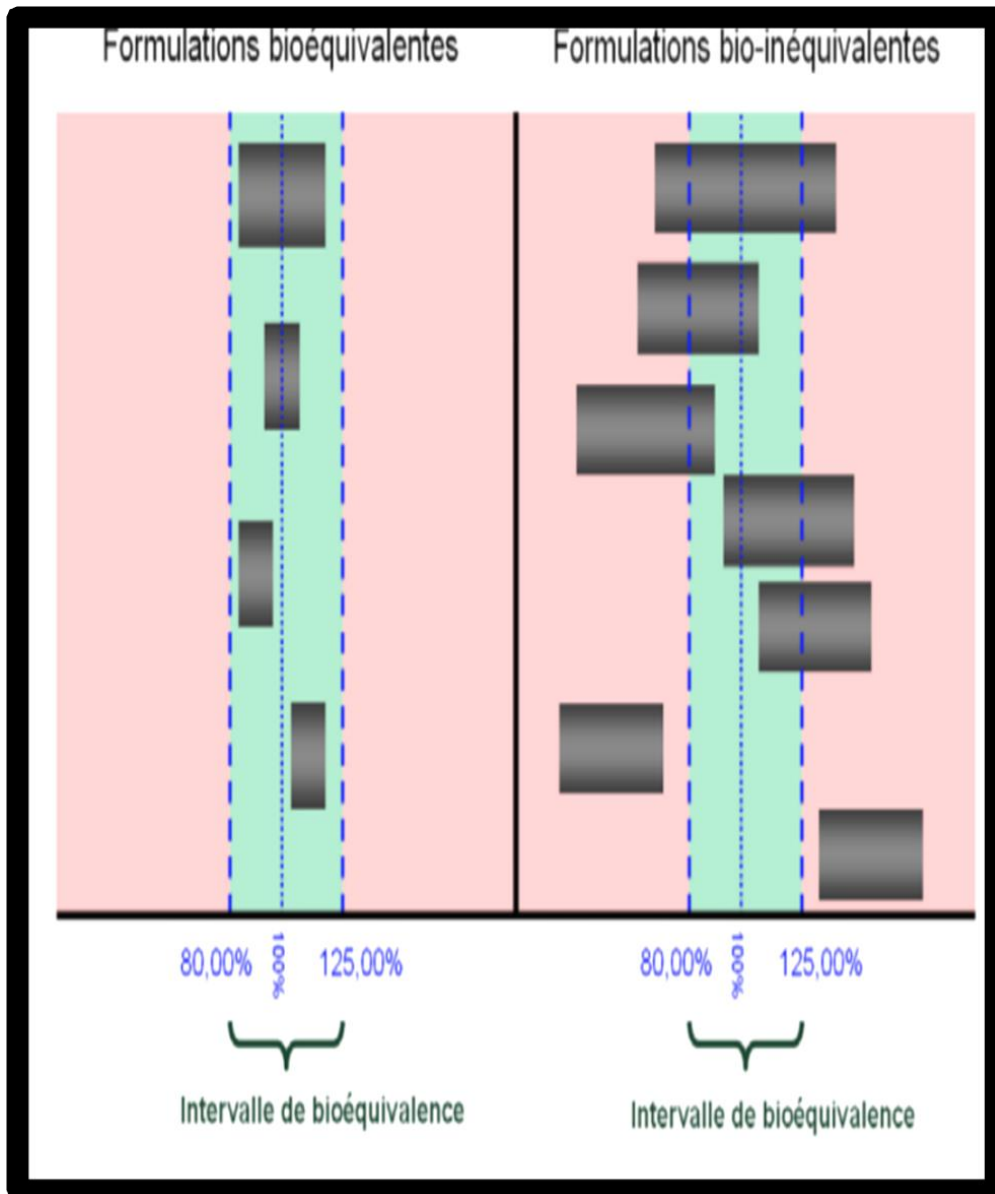


Figure 6: Exemple de formulations bio équivalentes et bio-inéquivalentes

Le dossier de bioéquivalence soumis à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique comprend des protocoles expérimentaux pour les tests de bioéquivalence, la validation analytique effectuée, les résultats des paramètres pharmacocinétiques mesurés, ainsi que les résultats de l'analyse statistique effectuée. (21)

➤ **Le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite**

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est défini comme un médicament dont la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible.

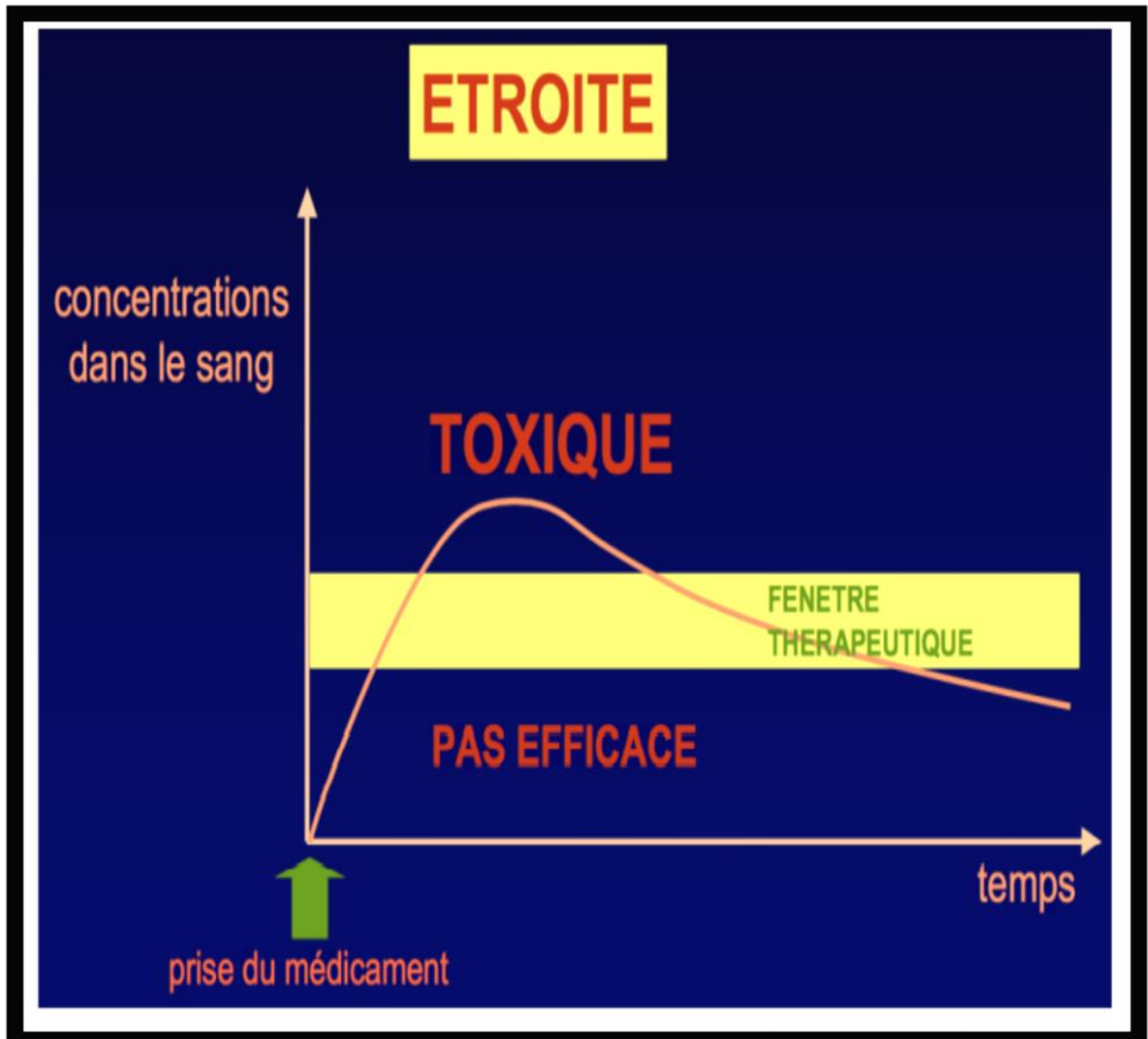


Figure 7: Exemple de médicament à MTE

Parmi les classes thérapeutiques dont les médicaments connus à marge thérapeutique étroite : Anti-arythmiques, anticoagulants oraux, hormones thyroïdiennes, Antiépileptiques, Digitaliques, Immunosuppresseurs.

En raison de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle, les concentrations plasmatiques doivent être surveillées pour ajuster les posologies et ainsi garantir l'efficacité du traitement. Un léger écart par rapport à la dose reçue peut entraîner un échec thérapeutique ou des effets indésirables. Afin de minimiser les risques, l'intervalle de bioéquivalence des génériques à MTE est compris entre 90% et 111%.(15)

VI. Naissance d'un médicament :

Les routes sont longues et semées d'embûches, de la découverte de « candidats médicaments » en laboratoire jusqu'au moment où ils sont reconnus comme efficaces et sûrs par les officines. A l'issue du processus, une molécule sur mille testées, passera toutes les étapes de tests après l'intervention d'un nombre important d'acteurs, scientifiques, médecins, patients, avocats, ainsi que des sociétés financières....etc. (25)

1. Recherche et développement (R&D) :

Selon une étude en 2012, le développement d'une nouvelle molécule nécessite un investissement d'environ 900 millions de dollars.

Cette dernière croissance est estimée à plus de 10 % par an, voir les deux tiers des dépenses de R&D, ceci peut être expliqué par :

- Augmentation du coût des essais cliniques, ainsi que la complexité du protocole ;
- Prolongation de la période d'étude, notamment en oncologie ;
- les taux d'échec important dans de nouveaux domaines d'études, comme les maladies dégénératives. (26)

39 LE MÉDICAMENT EST LE FRUIT D'UN LONG, RISQUÉ ET COÛTEUX PARCOURS DE R&D

Source : "The R&D Cost of a New Medicine", Jorge Mestre-Ferrandiz, Jon Sussex and Adrian Towse, OHE, décembre 2012

	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Accès	TOTAL
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5 ans
Probabilité ¹	-	70%	63%	31%	63%	87%	7%
Coûts engagés par NEM ² en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	899 M\$
Coûts capitalisés par NEM ³ en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1 506 M\$

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / 2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / 3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11% / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Figure 8: Estimation du cout du développement d'un médicament

Deux approches différentes sont regroupées sous le nom de R&D :

- La recherche qui recouvre tout ce qui mène à la sélection de substances pouvant être approuvées comme médicaments.
- Le développement qui comprend toutes les études qui permettent à une molécule de devenir un médicament, dont il manque l'autorisation administrative pour être commercialiser.

La recherche et le développement pharmaceutiques sont principalement garantis et autofinancés par les industries pharmaceutiques. Bien que la proportion de financement public soit inférieure à 1%, l'industrie bénéficie de manière significative de la recherche académique.

1.1. Recherche pharmaceutique :

Il faut différencier :

- La recherche fondamentale, au stade conceptuel sans application de pratique directe, est réalisée par les organismes de recherche publics et les universités.
- La recherche appliquée, il s'agit de l'utilisation des résultats de la recherche fondamentale par les industries.

Grâce à l'informatique, les méthodes de recherche longues et très empiriques ont évolué ces dernières années. De manière générale, elles comprennent actuellement :

- ✓ Identification de cibles (récepteurs, enzymes...) qui jouent un rôle important dans les processus physiopathologiques ;
- ✓ Modélisation par « conception computationnelle » d'une structure type pouvant interagir avec la structure cible ;
- ✓ La « chimie combinatoire » qui permet la synthèse de plusieurs molécules constituées des structures souhaitées ;
- ✓ Le « criblage à haut débit » qui teste automatiquement les molécules in vitro et retient ceux à effet thérapeutique.(4)

1.2. Développement :

Le développement est une mission structurée et systématique de l'industrie pharmaceutique qui prend en compte la Qualité du travail, la Mondialisation, et la rapidité face à la concurrence.

1.2.1. Développement industriel et pharmaceutique :

- Le développement industriel comprend la construction d'usines pharmaceutiques.
 - Le développement pharmaceutique conduit à l'autorisation de mise sur le marché, justifiée par l'existence de méthodes d'analyse quantitatives et qualitatives, de processus de fabrication.
- (4)

1.2.2. Développement préclinique :

Le développement préclinique est mené expérimentalement *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, cela inclut des évaluations toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, effectuées conformément aux BPL.

Ce développement a lieu dans des centres de recherche de l'industrie pharmaceutique et, le cas échéant, dans des centres spécialisés. Il peut être arrêté à tout moment en cas de résultats déplorables ou en cas d'apparition d'effets indésirables.

Le développement préclinique conduit à la préparation du dossier toxicopharmacologique pour les demandes d'approbation. Certes, le problème principal est de décider de faire l'expérience chez l'homme.

L'extrapolation des données précliniques à l'homme n'est toujours qu'un pronostic et reste très prudente. L'incertitude ne peut pas être complètement éliminée, néanmoins les délais de commercialisation indéfinis sont économiquement coûteux.

a. Evaluation toxicologique :

De manière générale, les évaluations toxicologiques soulèvent deux problèmes qui ne sont pas toujours faciles à résoudre.

Le premier problème : c'est l'application des résultats aux humains, car les différences de métabolisme et de sensibilité entre les espèces sont responsables de la présence de faux positifs et de faux négatifs.

Le deuxième problème : est celui des métabolites, car ils sont parfois responsables des effets néfastes.

La présence d'une toxicité spécifique, d'une cancérogénèse, d'une mutagenèse ou d'une tératogénicité n'écarte pas nécessairement la molécule. Elle doit être comparée à son intérêt thérapeutique, à la lumière des difficultés du transfert à l'homme et des options thérapeutiques déjà existantes. En effet, de nombreux médicaments présentent un faible risque de cancer (les hormones) ou de malformations embryonnaires (les antiépileptiques).

b. Toxicologie :

La toxicologie étudie les effets nocifs des médicaments compte tenu de la dose administrée, on distingue :

- Toxicité aiguë : Il s'agit d'une recherche du seuil de mortalité animale avec une dose unique (notamment DL50, dose qui tue la moitié des animaux). Elle est utilisée pour déterminer la dose idéale.
- Toxicité subaiguë et chronique : Administration continue de la molécule pendant des jours à des années, selon le produit et sa durée d'utilisation chez l'homme. Elle sert à évaluer la tolérance aux traitements à long terme.
- Toxicité locale : Il s'agit d'effets indésirables au moment de l'administration.

c. Mutagénèse :

La mutagénèse c'est la capacité de quelques molécules à déclencher des mutations au niveau du génome.

d. Cancérogénèse :

La cancérogénèse est une caractéristique de certaines substances, capables d'engendrer des tumeurs. Evaluer la cancérogénèse nécessite plusieurs espèces animales et plusieurs doses, cette étape peut durer longtemps (3-5 ans).

L'interprétation des résultats et le passage à l'expérimentation chez l'homme sont souvent délicats. Ces études sont généralement réservées à des médicaments qui appartiennent à une entité suspecte, si la molécule est connue pour son effet mutagène ou si elle doit être utilisée pendant une longue durée.

e. Fonctions de reproduction :

Il s'agit de la recherche des effets d'une nouvelle molécule sur la fertilité, tératogénicité, ainsi que les pathologies du fœtus.

f. Evaluation pharmacocinétique et pharmacodynamique précliniques :

Le but de cette évaluation est de comprendre le devenir ainsi que l'effet d'une nouvelle molécule chez l'être vivant.

Généralement, la recherche est effectuée sur des animaux vivants, mais actuellement on parle de système biologique plus simple et sophistiqué que jamais (culture de tissus et de cellules). On parle du concept de "cibles" telles que les récepteurs, les enzymes et les canaux ioniques.
(4)

1.2.3. Développement clinique :

Le but du développement clinique est de prouver l'existence d'un effet thérapeutique et d'établir les conditions d'utilisation du produit, ceci ne peut être effectuées que sur des volontaires sains ou malades. Le développement clinique conduit à la constitution de dossier clinique nécessaire à la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament chez l'homme afin d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Les expérimentations médicamenteuses humaines sont inévitables (les expérimentations animales et in vitro sont uniquement prédictives) et essentielles (les médicaments aux effets bénéfiques et indésirables inconnus ne peuvent être prescrits et administrés).

La conduite des essais cliniques est caractérisée au niveau international par des réglementations qui assurent une surveillance médicale étroite et la protection des participants aux études.

Les essais cliniques sont initiés à la fois par des sociétés de développement de médicaments et des équipes académiques. Au Maroc, comme partout dans le monde, les essais cliniques ne peuvent être démarrés qu'après approbation des autorités sanitaires.

On distingue :

- Promoteur : Personne physique ou morale (laboratoire pharmaceutique, centre de recherche, hôpital) qui dirige la recherche et l'organise.
- Investigateur : Personne physique qui conduit l'examen ou participe à son élaboration suite à la demande du promoteur.

- Participant à la recherche : Individu qui participe physiquement à un essai clinique ou dont on recueille les données (volontaire sain/malade).

Généralement on différencie trois catégories d'essais cliniques :

a. Essais de phase I :

L'étude de phase I correspond aux administrations primaires du médicament chez l'homme. Elle sert à montrer les effets toxiques dose-dépendants et la dose maximale tolérée, par expérimentation chez des volontaires sains après un examen médical préalable et sous surveillance étroite.

Des quantités croissantes du produit testé sont administrées à différents sujets. La dose initiale est prédéfinie à partir des résultats des essais précliniques, puis on augmente la dose jusqu'à l'apparition d'effets.

Ces essais sont utilisés pour étudier les effets pharmacodynamiques et réaliser une première évaluation des propriétés pharmacocinétiques du médicament.

b. Essais de phase II :

Il s'agit de la première étude chez des sujets malades. Ces patients doivent être obligatoirement des volontaires, sélectionnés selon des critères stricts de diagnostic de la maladie, de son évolution et de l'absence de risques spécifiques.

L'étude de phase II peut être divisé en deux étapes :

- *Les études de Phase II précoce ou II-a :*

La phase 2 précoce permet de confirmer, chez un petit nombre de personnes, les propriétés pharmacodynamiques déjà observées chez l'animal et de poursuivre les études de pharmacocinétique. L'administration se fait à des doses multiples et à court terme.

- *Les études Phase II tardive ou II-b :*

Elle permet de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique du médicament, de déterminer la posologie efficace après l'étude de la relation dose-réponse, et d'identifier les principaux effets indésirables survenant à court terme.

Il faut noter que pour certains cas comme les médicaments anticancéreux, les premiers tests sont réalisés directement sur des patients volontaires combinant ainsi les études de phases I et II.

c. Essais de phase III :

« Études pivot » ou « Essais thérapeutiques » ; les essais de phase III visent à confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament sur des effectifs de patients plus importants avec des durées de traitement plus prolongées.

Les essais de phase III visent à démontrer l'effet thérapeutique de la molécule face à une pathologie. Cet effet thérapeutique ne peut être prouvé que chez des sujets malades volontaires. Ces patients sont choisis selon des critères d'inclusion et d'exclusion, de manière adaptée avec la maladie et sans avoir d'autres pathologies susceptibles d'affecter le résultat.

Ces essais visent également à identifier l'existence et la nature des effets indésirables, c'est-à-dire garantir « l'innocuité » dans les conditions d'utilisation définies dans le test.(4)

d. La phase IV :

Également appelée « Études de sécurité post-AMM » (PAES), elle prend en charge la surveillance des médicaments par les laboratoires pendant leurs commercialisations. Elle a lieu après l'obtention de l'AMM et se déroule tout au long de la vie du médicament.

Ces études peuvent identifier des effets secondaires rares qui n'ont pas été observés lors des étapes précédentes et fournir des informations détaillées sur les effets secondaires à long terme ainsi que des détails sur l'utilisation du médicament chez certains types de patients. (27)

1.2.4. Développement commercial et économique :

Les produits pharmaceutiques sont également des biens de consommation. Les études de marché et les prévisions de rentabilité sont utilisées à chaque étape de R&D.

Les produits non rentables ou peu rentables sont abandonnés quels que soient leurs intérêts thérapeutiques ; il s'agit surtout de la stratégie des entreprises qui cherchent la rentabilité.

Généralement la plupart des grands laboratoires pharmaceutiques s'intéressent aux mêmes maladies et aux mêmes classes de médicaments, c'est ce qu'on appelle la course aux « **Blockbusters** », qui sont des médicaments à succès, qui peuvent générer plus d'un milliard de dollars de ventes annuelles.

A l'inverse, certains laboratoires de taille moyenne ou petite recherchent des « **Niches** » moins compétitives, moins fréquentes et moins recherchées.(4)

2. Cycle de vie administratif des médicaments :

2.1. La protection des médicaments princeps :

Si une entreprise pharmaceutique développe et vend son propre médicament, il sera protégé pendant plusieurs années.

Il est important de faire la distinction entre deux termes qui sont fréquemment confondus.

- *Propriété intellectuelle sécurisée* par le dépôt d'une demande de brevet, cela permet aux laboratoires d'exploiter les bénéfices d'investissements liés au développement de médicaments.
- *Protection administrative des données*, c'est la préservation des recherches et études soumises à l'appui des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM).(6)

2.1.1. Propriété intellectuelle : la protection par le brevet

La protection industrielle est un domaine de la propriété intellectuelle, comprenant les inventions protégées par les brevets, les marques et les dessins.

Une fois que le laboratoire identifie une molécule innovatrice, il dépose un brevet d'exploitation commerciale pour protéger sa découverte pendant 20 ans.

En effet, le brevet de **20** ans couvre la période de recherche et développement, et le temps qu'il faut pour obtenir une AMM, soit environ **10** ans.

Pour compléter cette période pendant laquelle le brevet ne peut pas être utilisé, le "*Certificat Complémentaire de Protection (CCP)*" permet une protection supplémentaire de **5** ans.

En réalité, la commercialisation du produit original sur le marché est protégée pendant environ **10 à 15** ans, avant que ce dernier tombe dans le domaine public, ouvrant ainsi la voie de commercialisation des génériques.

→ Les médicaments génériques ne peuvent être vendus qu'après l'expiration du brevet de protection du médicament princeps.

Les droits de propriété industrielle sont approuvés par l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Par conséquent, la production nationale de copies non brevetées a énormément diminué.

Le gros problème reste d'apporter les médicaments essentiels aux pays en voie de développement qui ne peuvent pas se permettre de les acheter au prix du marché.

A titre d'exemple, on cite les médicaments du SIDA, dont un accord à durée limitée a été négocié entre 149 pays membres de l'OMC et des fabricants en décembre 2005, permettant ainsi aux pays en développement la fabrication et l'achat des génériques à bas coût sans le consentement du titulaire du brevet. (4)

Le brevet vise à protéger l'inventeur des copies probables. Les copies ne peuvent pas être mises sur le marché qu'après l'expiration du brevet du médicament princeps.

A cause de la concurrence dans l'industrie pharmaceutique et du risque de divulgation d'une invention pendant les essais, une demande de brevet est fréquemment déposée après la synthèse du principe actif.

2.1.2. Protection administrative des données :

Pour mettre un médicament sur le marché, vous devez au préalable obtenir une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'administration sur la base d'un dossier prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Les résultats des études conduites sur le médicament princeps contenus dans le dossier d'enregistrement, sont des données qui bénéficient d'une protection administrative de **8** ans ; c'est-à-dire que pendant cette période, ces résultats ne peuvent pas être référencés pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un générique.

Ainsi, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générique peut être déposée auprès de la **DMP** 8 ans après la délivrance de la première autorisation de mise sur le marché d'un médicament princeps.(6)

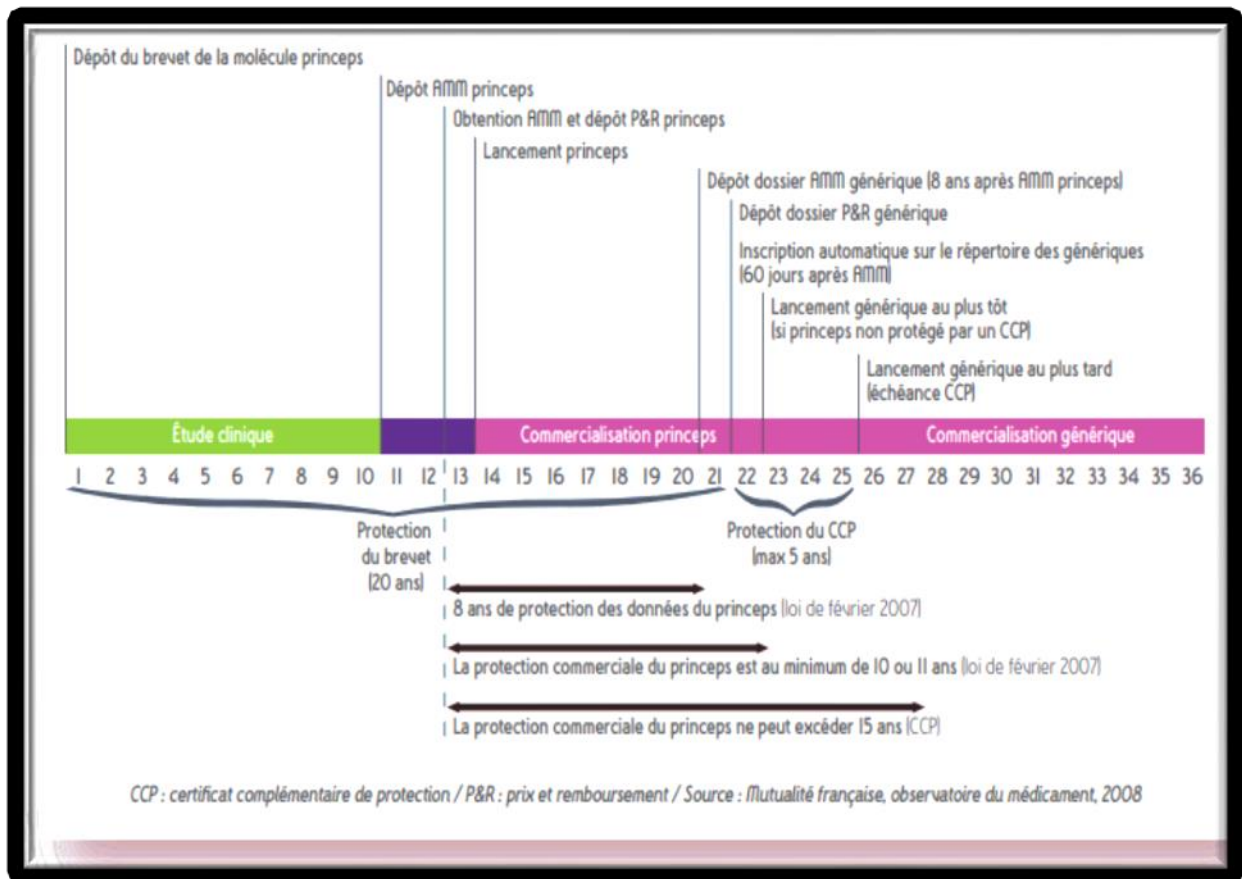


Figure 9: cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique (28)

2.2. Les types de brevets :

De nos jours, les médicaments sont protégés par plusieurs brevets. Ces derniers constituent une arme économique impressionnante pour défendre le médicament princeps contre l'arrivée des éventuels génériques. Généralement les brevets vont être déposés séparément dans chaque pays.

• Le brevet produit :

Fondamentalement, lorsqu'une molécule est découverte, le laboratoire demande un brevet de protection de base qui donne une très large exclusivité car la globalité du médicament sera protégée. Les médicaments génériques pour cette molécule ne peuvent pas être vendus tant que le brevet du produit n'a pas expiré.

- **Le brevet de procédé :**

Le propriétaire du brevet de base du médicament, peut élargir l'immunisation du brevet dans le temps en demandant un brevet de procédé dont lequel il détaille la méthode de synthèse de cette nouvelle molécule. C'est vrai que cette méthode est déjà décrite dans le premier brevet mais généralement le laboratoire cherche à augmenter la productivité d'où l'intérêt de la recherche de nouvelles méthodes de synthèse.

- **Les brevets de formulation :**

La protection de la formulation galénique est un autre moyen de défense du médicament princeps, qui incite les laboratoires génériqueurs à trouver une nouvelle composition galénique afin de réaliser une copie du princeps qui respecte les normes de bioéquivalence, si le brevet de formulation est toujours valable.

- **Les brevets d'utilisation :**

Ce brevet permet de contrer l'émergence de nouveaux médicaments génériques, par l'explication d'autres utilisations thérapeutiques ou bien de l'intérêt de nouvelles formes associées. (29)

2.3. Certificat complémentaire de protection CCP :

Le certificat complémentaire de protection, permet l'allongement de l'exploitation du brevet de base du médicament princeps jusqu'à **5** ans après son expiration.

La demande du CCP se fait **6** mois après l'obtention de l'AMM ou du brevet, et devra être déposée auprès de l'office de propriété intellectuelle.

A cet effet, un médicament titulaire à la fois d'un brevet et d'un CCP doit pouvoir bénéficier d'une exclusivité valable jusqu'à **15** ans à compter de la date de réception de l'AMM. (30)

2.4. L'arrivée du générique :

Lors du lancement d'un nouveau médicament générique, les laboratoires pharmaceutiques commencent par l'analyse du marché pharmaceutique pour choisir le produit stratégiquement idéal à lancer.

Le but est de posséder une liste complète des molécules possibles d'être implantés sur le marché avec la date d'expiration de leurs brevets.

Après la sélection des molécules, vient la recherche des fournisseurs de matières premières pour choisir des sources qui ne sont pas brevetables ou qui présentent un faible risque de dérogation de brevet.

Si un brevet est toujours valable, délivré et incontesté, les laboratoires des génériques essayent d'échapper à ce brevet.

Par exemple, considérons une molécule protégée par un brevet de base et un CCP. 4 ans plus tard, le détenteur de ce brevet demande un autre brevet pour l'une des formes polymorphes de son chlorhydrate.

Face à de tels brevets paralysants, les génériqueurs synthétisent d'autres polymorphes afin de commercialiser le médicament dès l'expiration de son brevet.

Des fois, l'examen du statut juridique d'un brevet peut révéler qu'il fait l'objet d'une procédure d'opposition. Ceci suggère que le brevet délivré n'est pas complètement valide et l'industrie du générique peut s'opposer à ce brevet dans les 9 mois suivant sa vérification.

Il est de plus en plus courant la vente de licences au laboratoire du médicament générique avant que les brevets de base ne soient expirés. Ce qui permet le lancement du générique avant les autres concurrents.

Pour conserver la validité du brevet, des taxes doivent être payées annuellement et pendant toute la durée de sa protection à l'office où le brevet a été déposé. En cas d'impayé et après un délai de grâce de 6 mois, le brevet sera signalé « périmé ». (29)

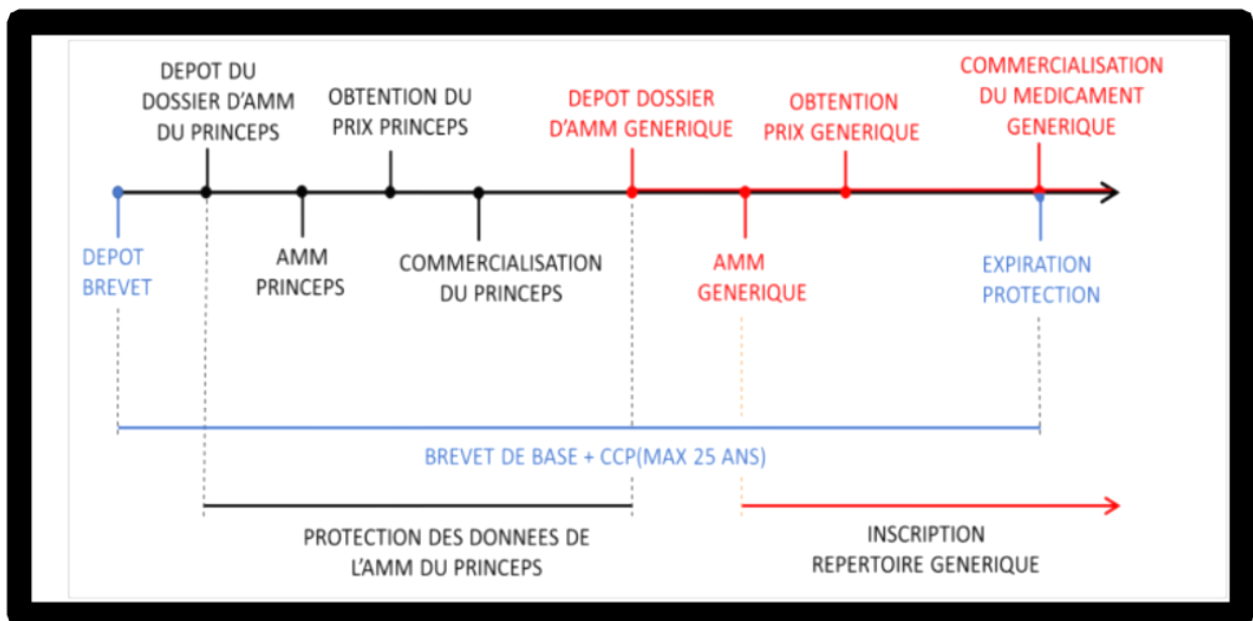


Figure 10: Le cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques (31)

2.5. L'autorisation de mise sur le marché :

Selon la loi **17-04**, « l'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

1. Mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
2. Garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
3. Démontrer son intérêt thérapeutique ;
4. Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique ». (3)

Par conséquent, l'AMM est accordée aux médicaments qui garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité définies par les normes nationales et internationales.

Au Maroc, le jugement du dossier de demande de l'AMM se fait par la Direction du Médicament et de Pharmacie (DMP) selon les exigences réglementaires du décret n° **2-14-841** du **5 août 2015** (45).

Le dossier d'AMM filme toute la vie du médicament, il contient toutes les preuves de qualité, de sécurité et de l'efficacité du médicament pour lequel l'AMM est demandée.

Le médicament générique exploite les données de développement pré cliniques et cliniques qui ont été menée pour le médicament princeps vu que la bioéquivalence entre les deux médicaments a été prouvée. En réalité, la sécurité d'emploi du médicament et son efficacité ayant déjà été prouvées, renouveler ces mêmes études est inutile et incompatible avec l'éthique.

Par conséquent, exempté du module **4** et d'une partie du module **5**, le dossier d'AMM d'un médicament générique est nommé « Allégé ».

Le format et le contenu des documents d'AMM sont standardisés entre l'Europe, le Japon et les États-Unis afin de faciliter le dépôt international.

Devenu invalide, le décret du **6 mai 1977** concernant l'AMM est remplacé par le décret n° **2-14-841** du **19 chaoual 1436 (5 Août 2015)**.

Cette réforme vise à clarifier la procédure d'obtention de l'AMM, à diminuer le délai d'obtention et à intégrer au Maroc le format CTD qui est déjà utilisé dans l'Europe, aux États-Unis et au Japon.

CTD « Common Technical Document » est un format utilisé pour soumettre une demande d'AMM. Il vise à rassembler toutes les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans un format commun entre toutes les autorités sanitaires mondiales.

Le dossier CTD est défini par le Conseil International d'Harmonisation (ICH) et formalisé comme suit :

Tableau 3: Comparaison dossier d'AMM, princeps vs générique

Dossier	Princeps dossier complet	Générique dossier allégé
Module 1	Données administratives	Données administratives (Spécificités régionales)
Module 2	Résumé du Dossier	Résumé du Dossier
Module 3	Données chimiques et Pharmacologiques	Données chimiques et Pharmacologiques
Module 4	Données toxicologiques	Exonération
Module 5	Données cliniques complète	Etudes de bioéquivalence

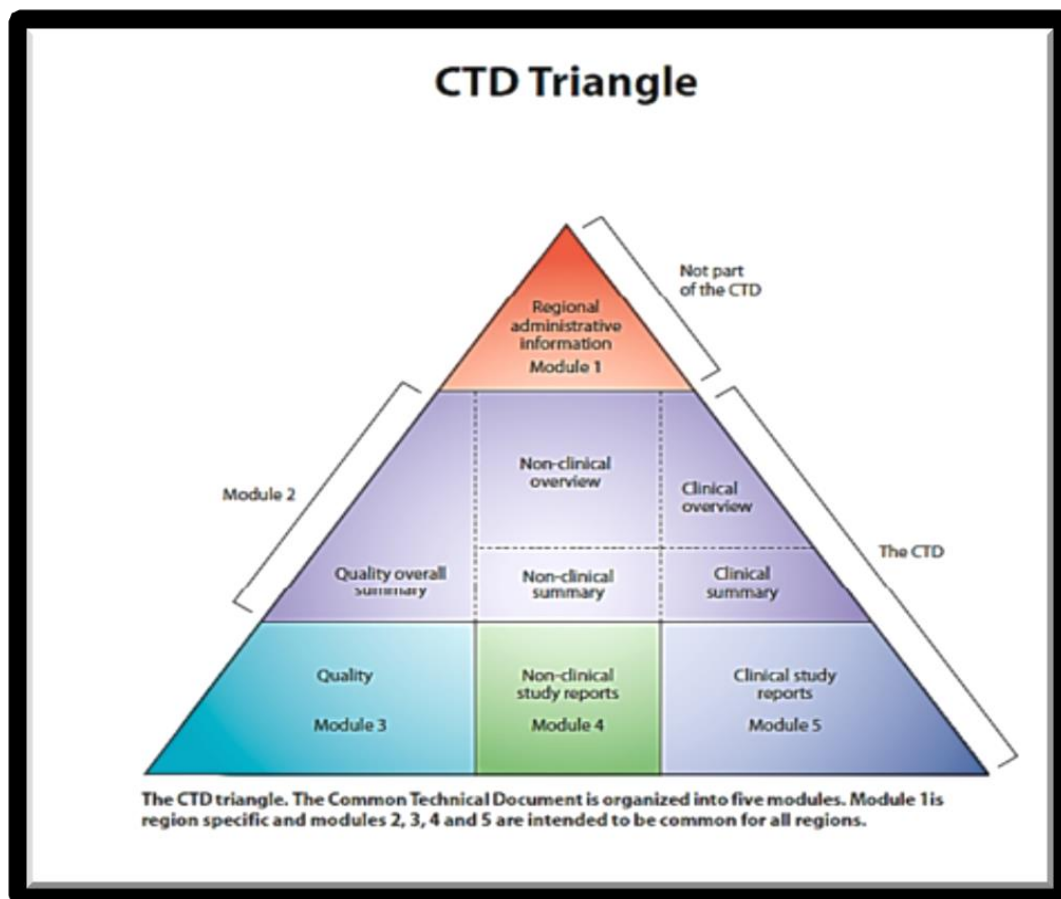


Figure 11: Structure du format CTD (32)

Une fois le dossier complet, l'AMM sera délivrée dans un délai maximum de **11** mois à compter de la date de soumission.

Pour les génériques, la durée a été réduite à **9** mois, car le laboratoire n'a plus recours à l'avis de la commission nationale des autorisations de mise sur le marché.

Les étapes d'obtention de l'AMM :

- ✓ Décision de la recevabilité du dossier dans un délai de **60** jours ;
- ✓ Dans le cas d'irrecevabilité, recours dans un délai de **60** jours ;
- ✓ Jugement de l'intérêt thérapeutique en l'espace de **45** jours ;
- ✓ Dépôt des échantillons en cas d'accord de principe dans un délai de **90** jours ;
- ✓ Dans le cas de réserve de la commission nationale, recours dans le délai de **60** jours ;
- ✓ Evaluation du dossier après **180** jours :
 - En cas de remarque, recours de **60** jours
 - Dans le cas d'absence d'intérêt thérapeutique, recours de **60** jours
 - Dans le cas de conformité analytique, l'EPI a **15j** pour prouver que le dossier n'a pas été modifié.
- ✓ Délivrance de l'AMM après **15** jours.

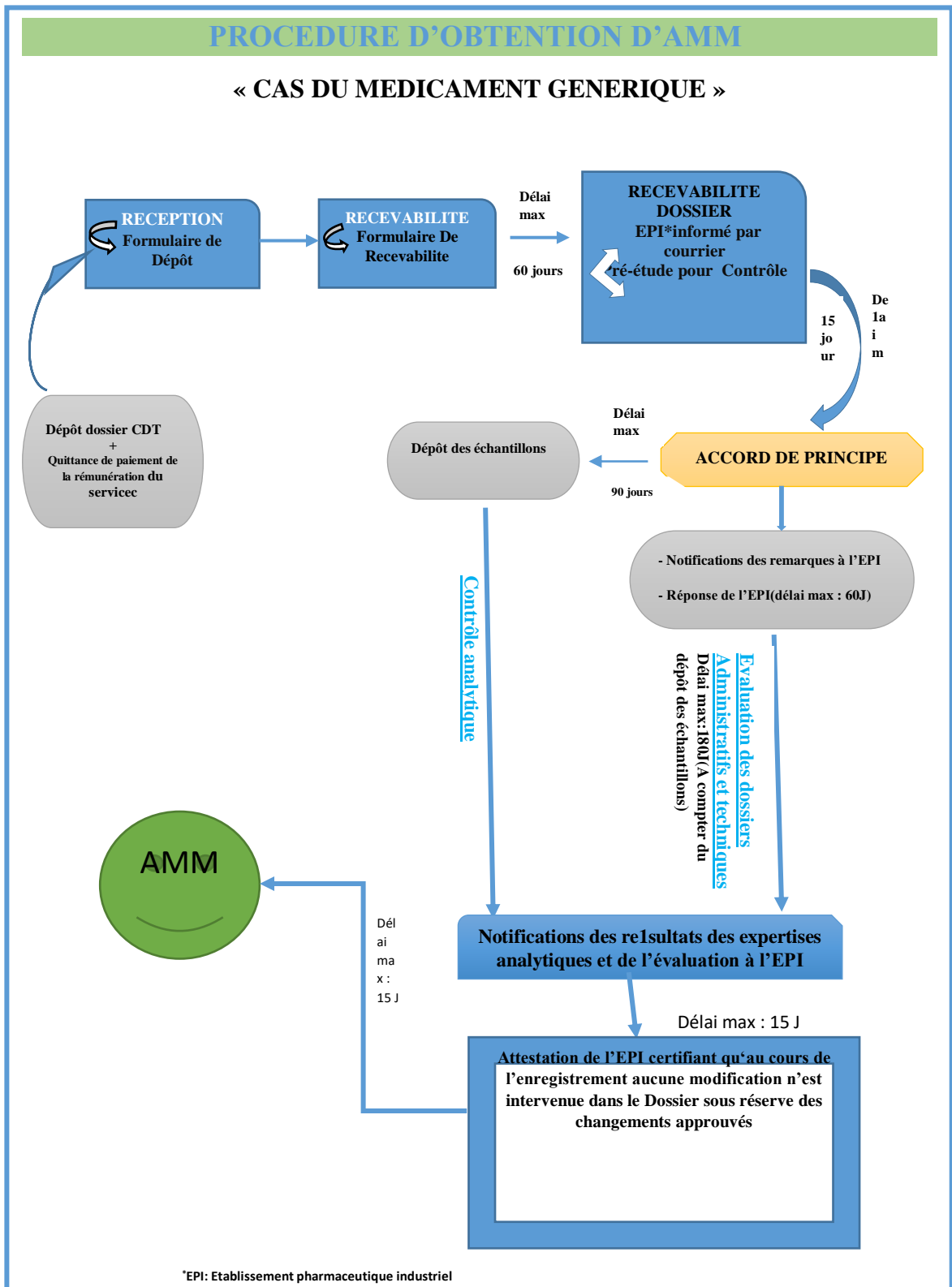


Figure 12: Modalités d'enregistrement d'un médicament générique (33)

2.6. La période de commercialisation :

La durée de vie d'un médicament varie de plusieurs mois ou semaines, en cas d'accidents graves et fréquents au lustre. C'est à cause d'une spécialité vieille de **10** ans. Certains des médicaments les plus actifs, tels que la Pénicilline et les Corticostéroïdes, sont encore largement utilisés plus d'un demi-siècle après leur découverte. Certaines origines se perdent dans le brouillard du temps.

D'un point de vue thérapeutique, la durée de vie d'un médicament dépend de son apport. Autrement dit, si ce dernier apporte une innovation thérapeutique dans le traitement d'une maladie.

Cette innovation est jugée en termes de survie ou guérison des patients, mais aussi selon l'élargissement de la population cible.

Parfois le médicament peut simplement avoir un atout concurrentiel par rapport aux autres spécialités présentes sur le marché, notamment un mode d'administration plus agréable dont le succès dépendra du marketing.

En général, les ventes d'un produit pharmaceutique connaissent des phases de croissance, de stabilité et enfin de régression.

Durant la première phase, l'industrie cherche à augmenter la population traitée via *un Marketing* en premier lieu, puis élargissant les indications enregistrées en deuxième lieu.

Mais le problème essentiel que rencontre le médicament princeps, reste la durée de validité du brevet. En conséquent, plus le marché est important plus on aura beaucoup de génériques ; ce qui crée une concurrence pour le découvreur. (4)

2.7. Disparition :

Peu de médicaments durent éternellement chez les peuples occidentaux, à l'exception de certaines Tisanes. La pharmacologie traditionnelle a presque totalement disparu sauf dans le cas d'extraction de principes actifs à partir des plantes.

Par exemple, l'Aspirine a remplacé l'Acide Salicylique de l'écorce de saule. La Morphine a supplanté les extraits et les teintures d'Opium.

La mise à jour rapide de la pharmacologie frappe tous les observateurs, de façon que chaque médecin et pharmacien doit renouveler ses connaissances pharmacologiques à plusieurs reprises.

Généralement, il existe trois raisons qui provoquent la disparition des spécialités pharmaceutiques.

- L'obsolescence scientifique :

Le médicament peut être amélioré ou substitué par un médicament plus actif.

En règle générale, cette différence d'efficacité est mise en évidence par des études cliniques comparatives.

Cette substitution peut se faire dans la même classe pharmacologique. De plus, des médicaments plus efficaces peuvent avoir un nouveau mécanisme d'action avec le même effet thérapeutique, par exemple, parmi les Antihypertenseurs, les Diurétiques et les Bêtabloquants ont remplacé les médicaments à base de Résérpine.

A terme, le premier médicament peut être aussi abandonné en raison des avancées galéniques, la mise en place de formes retards permet l'espacement des prises ; ce qui est apprécié par les patients.

- Les raisons économiques :

Le fabricant retire le médicament quand ce dernier n'est plus rentable. On parle d'échecs commerciaux immédiats essentiellement avec les classes encombrées.

Après l'émergence de concurrents et l'expiration des brevets, les génériques rétrécissent le marché, mais à mesure que l'investissement porte ses fruits, la rentabilité des génériques augmente.

À ce stade, l'avantage commercial n'est pas nécessairement d'aider le médicament au dépens des autres gammes, mais il s'agit plutôt de le mettre à jour.

- La pharmacovigilance :

La révélation de nouveaux effets secondaires jette un doute sur le rapport risque/bénéfice, de façon que s'il est perçu défavorable, le produit disparaîtra ; ce qui est très courant.

Cette décision est prise généralement par le Laboratoire ou l'Autorité ou les deux ensembles.

En effet, la plupart des effets secondaires rares et graves sont méconnaissables au cours du développement. Cependant, ce phénomène est exacerbé par la tendance des fabricants à lancer des produits commerciaux.

L'évaluation du rapport bénéfice-risque dépend naturellement de la gravité de la maladie traitée et de l'existence de thérapies alternatives.

Les médicaments considérés comme acceptables disparaîtront avec l'apparition de médicaments mieux tolérés, et même s'ils sont sur le marché depuis longtemps, ils finiront par disparaître pour des raisons de pharmacovigilance. (4)

→La disparition de produits s'accompagne le plus souvent de protestations de patients et parfois de médecins.

Dans le traitement à long terme, le lien patient-médicament est souvent très fort. Le rôle éducatif des médecins est difficile mais important. Le médecin a encore besoin de savoir pourquoi le produit est parti, et généralement il n'est pas toujours content de changer ses habitudes de prescription. (4)



*DEUXIEME CHAPITRE :
LES DEFIS DU
MEDICAMENT
GENERIQUE*

I. Le marché mondial du médicament

1. L'évolution du marché mondial des médicaments :

En 2020, les ventes du marché pharmaceutique mondial ont atteint 1 203 milliards de dollars américains autour de 987 milliards d'euros, soit une augmentation de plus de 8 % par rapport à 2019.

Le marché américain reste le plus fort, avec un taux de 46 % des ventes mondiales, suivi des grands marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni, Espagne) avec un pourcentage de 15,5%, puis le Japon avec 6,6 % et enfin les pays émergents (Chine et Brésil) qui détiennent une part de marché de 15,5%.

La croissance des pays européens en 2020 a été supérieure à celle de 2019, passant de 23,2% à 24%. La France reste le deuxième marché européen après l'Allemagne. Cependant une étude IQVIA estime que la France perdra deux places d'ici 2023, ainsi qu'un abaissement de 2,2% de son marché en 10 ans. (34)

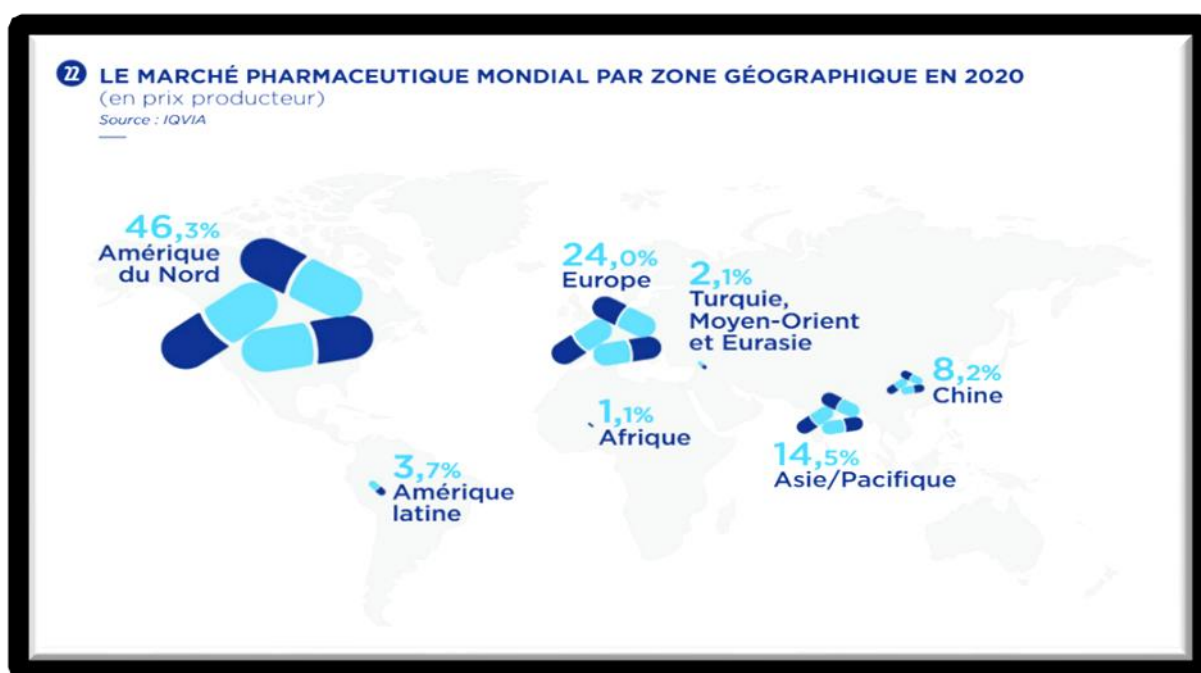


Figure 13: Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020 (35)

23 LES 10 PREMIÈRES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES MONDIALES EN 2020

Source : IQVIA

		Chiffre d'affaires PFHT (en Md\$)	Part de marché
1	ABBVIE (Etats-Unis)	59,5	4,9%
2	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	59,3	4,9%
3	NOVARTIS (Suisse)	54,2	4,5%
4	ROCHE (Suisse)	47,1	3,9%
5	MERCK & CO (Etats-Unis)	45,6	3,8%
6	SANOFI (France)	42,9	3,6%
7	BMS (Etat-Unis)	42,7	3,6%
8	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	41,5	3,5%
9	PFIZER (Etats-Unis)	38,5	3,2%
10	LILLY (Etats-Unis)	35,3	2,9%

Figure 14: les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2020 (36)

24 LES PRINCIPALES AIRES THÉRAPEUTIQUES EN 2020

(en % du marché mondial)

Source : IQVIA

Oncologie	14,4 %
Antidiabétiques	9,5 %
Maladies auto-immunes	9,2 %
Maladies respiratoires	4,4 %
Douleur	4,2 %
Anticoagulants	4,0 %
Antihypertenseurs	3,5 %
VIH	3,2 %
Santé mentale	3,0 %
Antibiotiques	2,9 %

Figure 15: les principales aires thérapeutiques en 2020 (37)

25 LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2020
Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2020
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,4%
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,2%
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0%
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,9%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8%
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,8%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7%
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,7%
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7%
Total			10,8%

Figure 16: les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2020 (38)

Malgré les récentes fusions des laboratoires pharmaceutiques, l'industrie mondiale reste faiblement concentrée et les cinq plus grands groupes représentant 22 % du marché mondial.

Le coût de fusions et acquisitions a atteint un record en 2019 soit environ 357 milliards de dollars. A cette époque, les prévisions pour 2020 avaient tendance à ralentir ces chiffres.

Mais la pandémie de Covid19 a immergé l'économie mondiale dans une crise, forçant ainsi les entreprises à se concentrer sur des partenariats dans des domaines de traitement prioritaires (34,39).

Ainsi, les fusions et acquisitions en 2020 ont générées 159 milliards de dollars, reculant à près des niveaux réalisés en 2017 et 2018. Par la suite, les transactions se sont accentuées pendant le second semestre, en particulier grâce à l'achat d'Alexion Pharmaceuticals par AstraZeneca qui représente le quart du coût total des transactions.

A cause de ces fusions, les grands leaders mondiaux vont renforcer leur présence sur le marché et exercer ainsi une pression sur les pouvoirs publics par rapport aux régulations des prix de médicaments.

Ceci permet aussi l'obtention de nouvelles technologies et l'introduction dans de nouveaux domaines thérapeutique (l'**automédication**).

En raison des coûts d'acquisition élevés, les entreprises créent des alliances entre elles et recourent vers les capacités externes (sous-traitance). (34)

26 LES DERNIERS GRANDS RAPPROCHEMENTS						
Source : Leem						
2010						
Novartis	Suisse	+	Alcon	Etats-Unis	→	Novartis
Teva	Israël	+	Ratiopharm	Allemagne	→	Teva
2011						
Sanofi-Aventis	France	+	Genzyme	Etats-Unis	→	Sanofi-Aventis
Takeda	Japon	+	Nycomed	Suisse	→	Takeda
Teva	Israël	+	Cephalon	Etats-Unis	→	Teva
2012						
Lehning	France	+	Phytosynthèse	France	→	Lehning
2013						
Ipsen	France	+	Syntaxin	Royaume-Uni	→	Ipsen
2014						
Actavis	Irlande	+	Forest Laboratories	Etats-Unis	→	Actavis
Shire	Royaume-Uni	+	ViroPharma	Etats-Unis	→	Shire
Ethypharm	France	+	Dexo	France	→	Ethypharm
Bayer	Allemagne	+	Dihon Pharmaceuticals	Chine	→	Bayer
Endo	Irlande	+	Dava Pharmaceuticals	Etats-Unis	→	Endo
Roche	Suisse	+	InterMune	Etats-Unis	→	Roche
Meda	Suède	+	Rottapharm-Madaus	Italie	→	Meda
2015						
Actavis	Irlande	+	Allergan	Etats-Unis	→	Allergan
AbbVie	Etats-Unis	+	Pharmacyclics	Etats-Unis	→	AbbVie
Teva	Israël	+	Auspex	Etats-Unis	→	Teva
Sun Pharmaceutical	Inde	+	Ranbaxy	Inde	→	Sun Pharmaceutical
Endo	Etats-Unis	+	Par Pharmaceutical	Etats-Unis	→	Endo
Celgene	Etats-Unis	+	Receptos	Etats-Unis	→	Celgene
Merck	Etats-Unis	+	Cubist Pharmaceuticals	Etats-Unis	→	Merck
2016						
Shire	Royaume-Uni	+	Baxalta	Etats-Unis	→	Shire
Mylan	Etats-Unis	+	Meda	Suède	→	Mylan
AbbVie	Etats-Unis	+	Stemcentrx	Etats-Unis	→	AbbVie
Pfizer	Etats-Unis	+	Anacor Pharmaceuticals	Etats-Unis	→	Pfizer
BMS	Etats-Unis	+	Cardioxyl	Etats-Unis	→	BMS
AstraZeneca	Royaume-Uni	+	ZS Pharma	Etats-Unis	→	AstraZeneca
Teva	Israël	+	Allergan (génériques)	Etats-Unis	→	Teva
Pfizer	Etats-Unis	+	Medivation	Etats-Unis	→	Pfizer

2017						
Allergan	Etats-Unis	+	LifeCell	Etats-Unis	→	Allergan
Takeda	Japon	+	Ariad pharmaceuticals	Etats-Unis	→	Takeda
Johnson & Johnson	Etats-Unis	+	Actelion	Suisse	→	Johnson & Johnson
BMS	Etats-Unis	+	IFM Therapeutics	Etats-Unis	→	BMS
Gilead	Etats-Unis	+	Kite Pharma	Etats-Unis	→	Gilead
Novartis	Suisse	+	AAA	France	→	Novartis
2018						
Celgene	Etats-Unis	+	Juno therapeutics	Etats-Unis	→	Celgene
Sanofi	France	+	Bioverativ	Etats-Unis	→	Sanofi
Novartis	Suisse	+	Avexis	Etats-Unis	→	Novartis
Sanofi	France	+	Ablynx	Belgique	→	Sanofi
GSK	Royaume-Uni	+	Tesaro	Etats-Unis	→	GSK
Novartis	Suisse	+	Endocyte	Etats-Unis	→	Novartis
Takeda	Japon	+	Shire	Royaume-Uni	→	Takeda
2019						
Bristol-Myers Squibb	Etats-Unis	+	Celgene	Etats-Unis		Bristol-Myers Squibb
AbbVie	Etats-Unis	+	Allergan	Etats-Unis		AbbVie
Danaher	Etats-Unis	+	GE Healthcare	Etats-Unis		Danaher
Pfizer-Upjohn	Etats-Unis	+	Mylan	Etats-Unis		Viatrix
2020						
AstraZeneca	Etats-Unis	+	Alexion	Etats-Unis		AstraZeneca

Figure 17: les derniers rapprochements (40)

2. Les génériques dans le marché pharmaceutique mondial :

Le marché américain des médicaments génériques a été évalué à 115,2 milliards de dollars en 2019, avec une croissance annuelle de 11,7 % de 2014 à 2019.

Les médicaments génériques sont moins chers que les médicaments de référence car ils ne nécessitent pas d'investissements de recherches cliniques, entraînant ainsi une augmentation significative de leur production et utilisation.

En outre, l'émergence des génériques contribuera à la génération des économies pour l'Etat, les Patients et les Assureurs facilitant l'amélioration de l'accès aux soins.

De plus, le marché des génériques connaît actuellement une poussée importante à cause de la prévalence accrue de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète.

D'un côté, leur développement a été facilité par la loi qui discute la concurrence des prix des médicaments et la restauration de la durée des brevets, connu sous « Hatch-Waxman Act » de **1984** ou le « Drug Price Competition and Patent Term Recovery Act ». **Cette loi accorde au générique le droit d'utiliser les données scientifiques du médicament princeps.** (41)

D'un autre côté, le plan d'action pour la concurrence des médicaments de la FDA de **2017**, a supprimé les obstacles auxquels sont confrontés les fabricants des génériques. (42) (41)

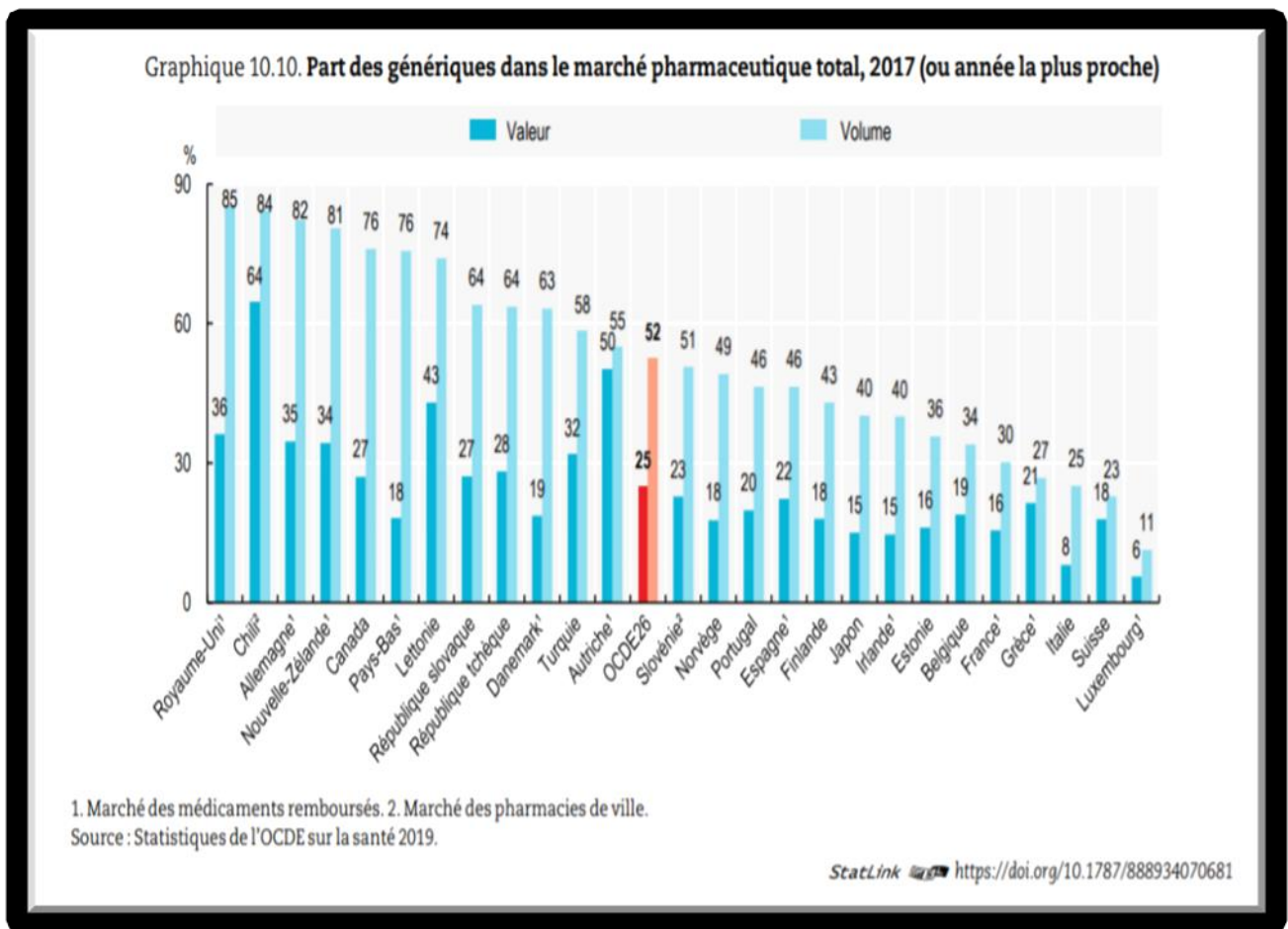
En Allemagne, les prix des médicaments sont complètement libres, favorisant ainsi la concurrence et le développement de médicaments génériques.

Aussi, l'Allemagne, deuxième marché mondial de médicaments génériques, a été l'un des premiers pays à supporter les médicaments génériques afin de diminuer les dépenses sur le système de santé.

Ce pas est prouvé en soi, puisque la consommation générale des génériques en Allemagne est près de **52,2 %**, faisant d'elle **le premier consommateur mondial.** (43)

Tel qu'en Allemagne, en Royaume-Uni les prix des génériques sont libres. Par conséquent, le marché est vraiment concurrentiel et l'écart des prix entre le princeps et le générique reste le plus important de toute l'Europe.

Selon l'association britannique des médicaments génériques, les génériques participent à l'épargne de presque **13,5** milliards de livres sterling par an en Royaume-Uni. (44)



Graphique 1: part des génériques dans le marché pharmaceutique total en 2017 (45)

Alors que tous les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) voient le marché des génériques et des bio similaires comme une opportunité pour améliorer l'efficacité des dépenses en médicaments ; beaucoup d'autres ne tirent pas pleinement profit de ces opportunités.

En **2017**, les génériques représentaient plus des trois quarts des médicaments vendus au Royaume-Uni, au Chili, en Allemagne et en Nouvelle-Zélande contre moins d'un quart en Luxembourg et en Suisse. Ceci peut être expliqué par les disproportions des structures des marchés, les différences des pratiques de prescription et aussi des politiques en vigueur. (41)

A titre d'exemple, en Autriche, les pharmaciens ne sont pas encore autorisés à substituer un médicament par son générique.

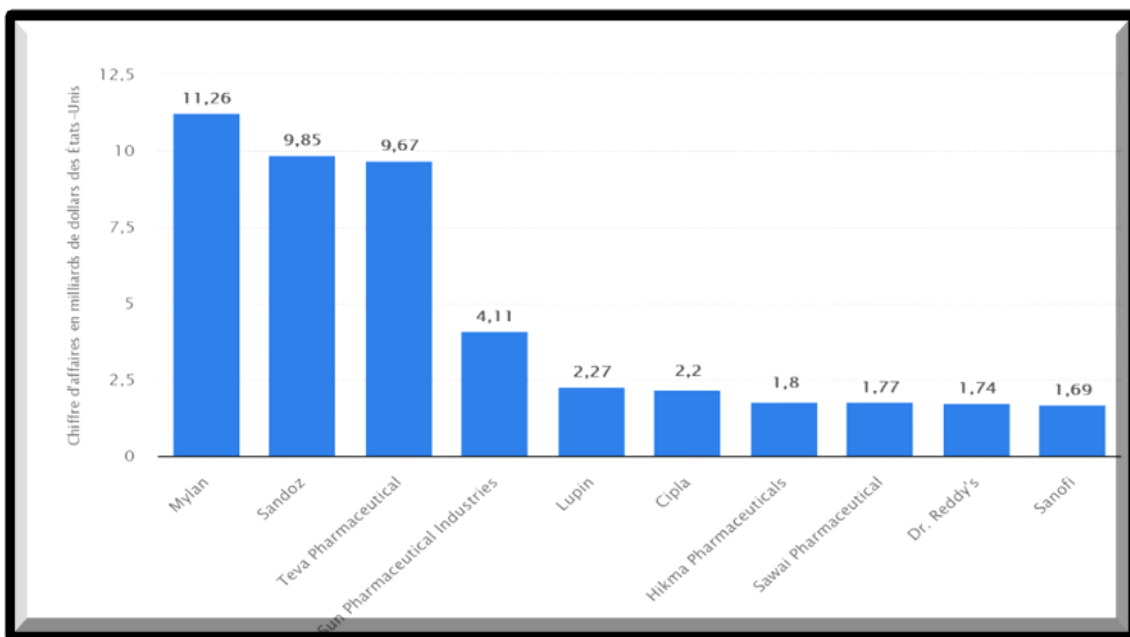
Au Luxembourg, les substitutions des médicaments sont réglementées par la loi, pourtant reste limitées à certains médicaments.

Plusieurs pays utilisent des incitations financières auprès des médecins, des pharmaciens et des patients afin de stimuler la commercialisation des génériques.

Par exemple, au cours de la dernière décennie, la France et la Hongrie ont mis en place des systèmes de rémunération à la performance pour inciter les médecins généralistes à prescrire des médicaments génériques.

En Suisse, les pharmaciens sont récompensés lorsqu'ils échantent un médicament princeps par un générique. Parallèlement en France, les officines reçoivent une prime quand le taux de substitution est élevé.

Par ailleurs, dans de nombreux pays, les assureurs remboursent une somme fixe pour un médicament particulier ; ce qui permettra au patient de choisir entre le princeps et ses génériques. (45)(41)



Graphique 2: classement des dix premiers fabricants de médicaments génériques dans le monde en 2018, selon le chiffre d'affaires (46)

II. Le marché pharmaceutique Marocain

Le contexte international ces dernières années, est très défavorable. Pourtant le Maroc continue à montrer des résultats prometteurs, caractérisés par le renforcement du cadre macroéconomique et la diversification graduelle de la base productive de l'économie nationale.

La mise en place de réformes stratégiques a permis de maintenir les bases de l'économie. (47)

1. Généralités :

L'industrie pharmaceutique marocaine s'est instaurée dans les années soixante, dans le but principal était de remplacer les produits importés par des produits de fabrication locale.

Par conséquent, l'État a publié le **Dahir n°1-59-367 du 21 Chaâbane 1379 (19 février 1960)**, définissant ainsi le cadre réglementaire de l'exercice de la pharmacie.

Parallèlement, à partir de **1965**, le ministère de la Santé exige la production locale des médicaments les plus consommés dans le pays.

Aussi, l'industrie pharmaceutique marocaine se classe au **deuxième rang** sur le continent africain après l'Afrique du Sud.

Au Maroc, il existe près de **11 500** officines, **51** établissements pharmaceutiques industriels qui livrent leurs produits chaque jour à plus de **60** grossistes de distribution couvrant l'ensemble du Royaume.

En **2020**, Le marché pharmaceutique marocain a atteint plus de **15 milliards de dirhams** (environ **1,6 milliards de dollars**), y compris **10,1 milliards de dirhams** pour le marché privé : ce qui représente **1,5% du PIB national** et **5,2% du secteur industriel**

Le secteur pharmaceutique génère plus de **50 000** emplois, dont **98%** sont occupés par des Marocains.

En conséquent, la production locale couvre **70 %** de la demande intérieure. Cependant le Maroc exporte **10 %** de sa production, à savoir **1,0245 milliards de dirhams**, soit une augmentation de **7,1 %** comparé à **2017**.

Cette exportation concerne principalement les pays africains, de nombreux pays européens comme la France et l'Allemagne, aussi bien quelques pays d'Amérique du Nord et le monde arabe.

Le Maroc est classé en **zone Europe** en raison de la haute qualité de sa production pharmaceutique. Le médicament générique représente **39%** du marché privé, réalisant la vente en **2018** de **5,2 milliards de dirhams** pour **297 millions** unités vendus.

Sur le marché pharmaceutique marocain, les génériques ciblent surtout les antibiotiques, les médicaments du système cardio-vasculaire, du système nerveux, l'appareil digestif et respiratoire. (48) (41)

2. Le marché privé du médicament entre 2016 et 2018 :

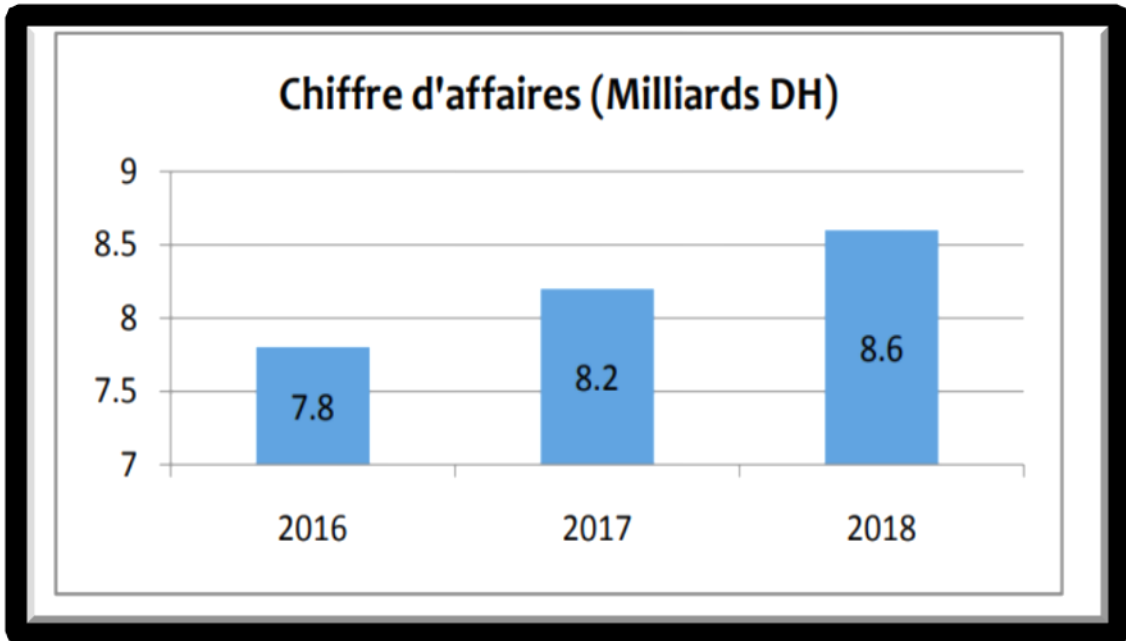
Le marché privé du médicament a subi une étude détaillée, entre **2016** et **2018**, menée par **IQVIA** (IMS Health & Quintiles are now) pour le compte des Entreprises du Médicament au Maroc (**LEMM**).

Cette enquête concerne uniquement le marché privé, elle exclut les achats d'hôpitaux, des forces Armées Royales et des cliniques privées.

L'étude concerne **75 %** du marché total, incluant seulement les médicaments disposant d'AMM et vendus en officines (**3 437** produits). (1)

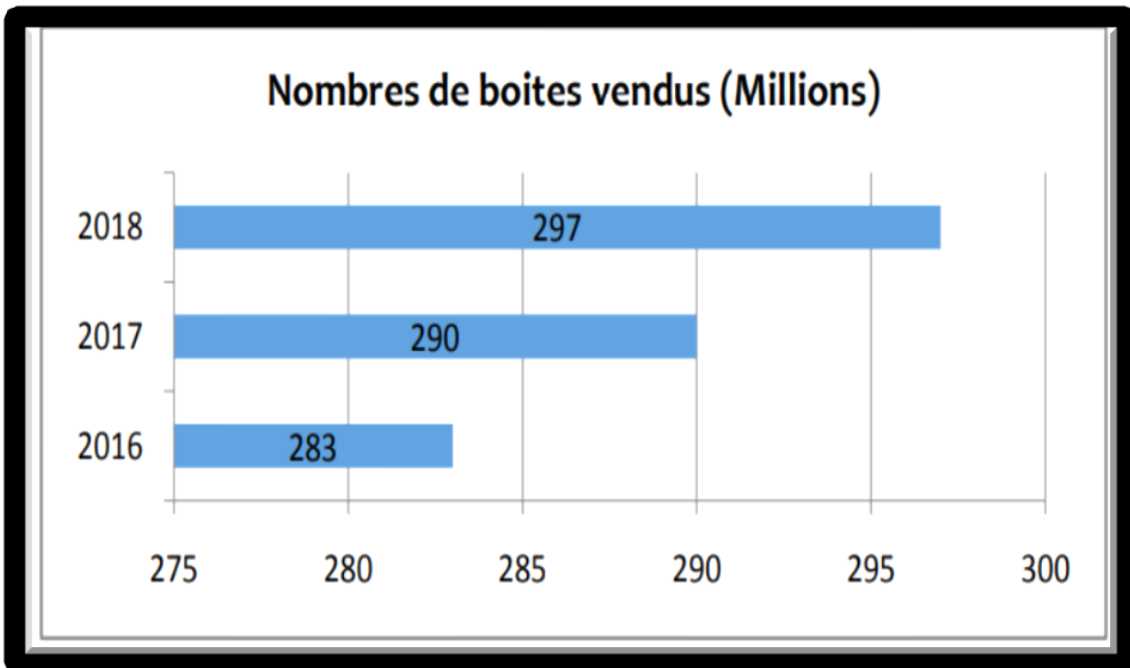
a) Le marché privé en valeur et en unités :

Les ventes du marché privé du médicament se sont élevées à **8,6 milliards de dirhams** en **2018**, contre **7,8 milliards de dirhams** et **8,2 milliards de dirhams** respectivement en **2016** et **2017**.



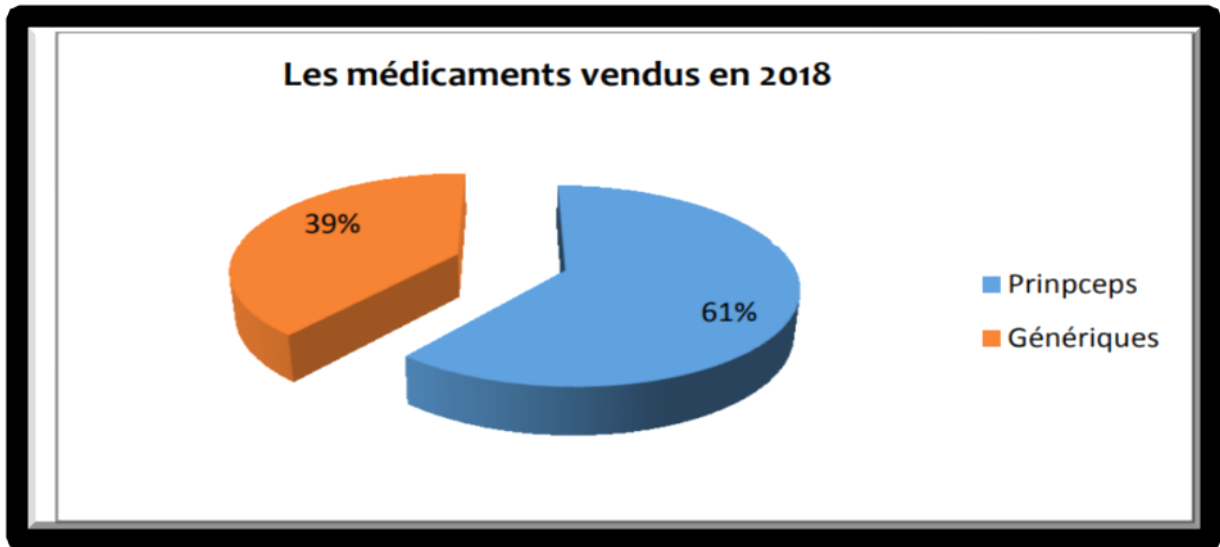
Graphique 3: Chiffre d'affaires entre 2016 et 2018 source: IQVIA (1)

Sur le marché privé marocain, **297 millions** boîtes ont été vendues en **2018**, face à **290 millions** d'unités en **2017** et **283 millions** d'unités en **2016**.



Graphique 4: Nombres de boites vendues (Millions) (1)

Sur les **297 millions** boîtes vendues en **2018**, **61 %** soit **182 millions** boîtes étaient des médicaments princeps, face à **115 millions** boîtes de génériques soit **39%**.



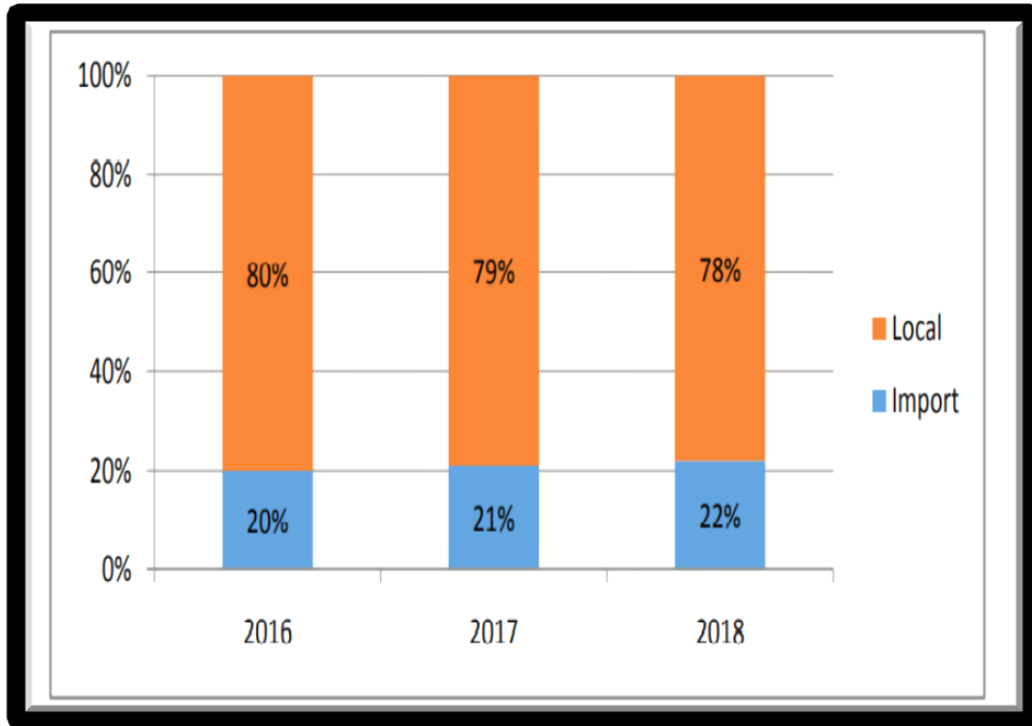
Graphique 5: Générique et princeps : part du marché en unités (1)

Cette étude révèle qu'entre **2016** et **2018**, la quantité des génériques a augmenté de **13%**, tandis que le volume des médicaments princeps stagnait.

b) Part de la fabrication et de l'importation :

Cette étude s'est aussi intéressée à l'évaluation de l'origine des médicaments, du pourcentage de production locale et d'importation.

En **2018**, **78%** des boîtes de médicaments étaient fabriqués localement, face à **22%** importés, de façon que **8** médicaments sur **10** présents sur le marché marocain sont issus de la production locale.

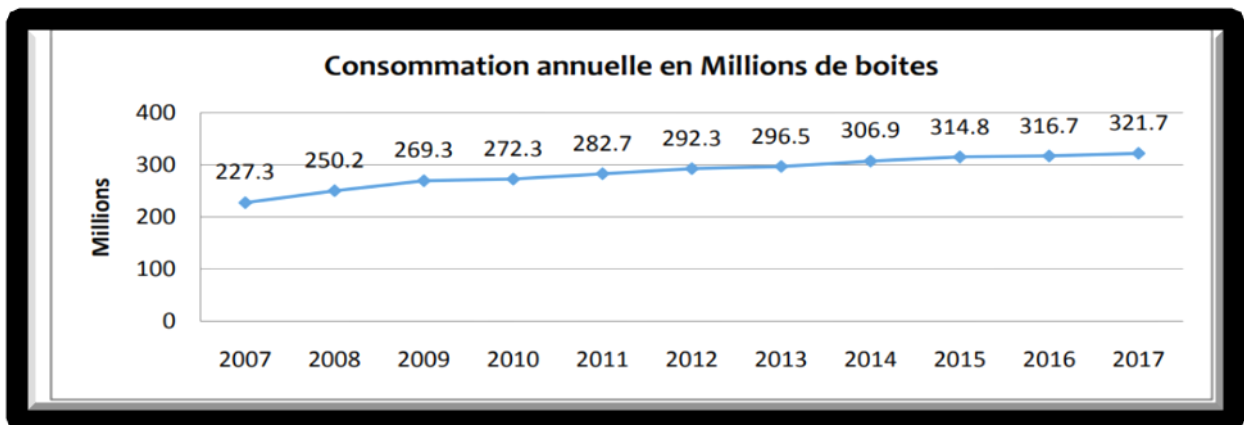


Graphique 6: Part de la production locale et de l'importation en unités source: IQVIA 2020 (1)

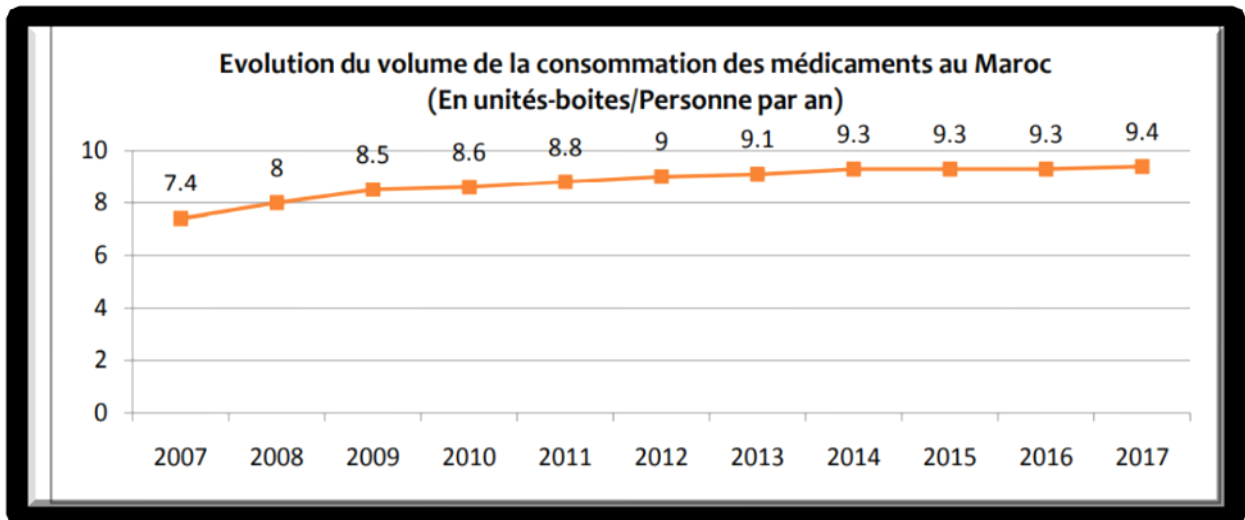
On observe une faible baisse de production locale en 2018 par rapport à 2017 et 2016.

c) Evolution de la consommation du marché privé ;

Au Maroc, la consommation annuelle de médicaments auprès des officines était de **415 dirhams** par habitant en **2016**, contre **3000 dirhams** en Europe. (49)



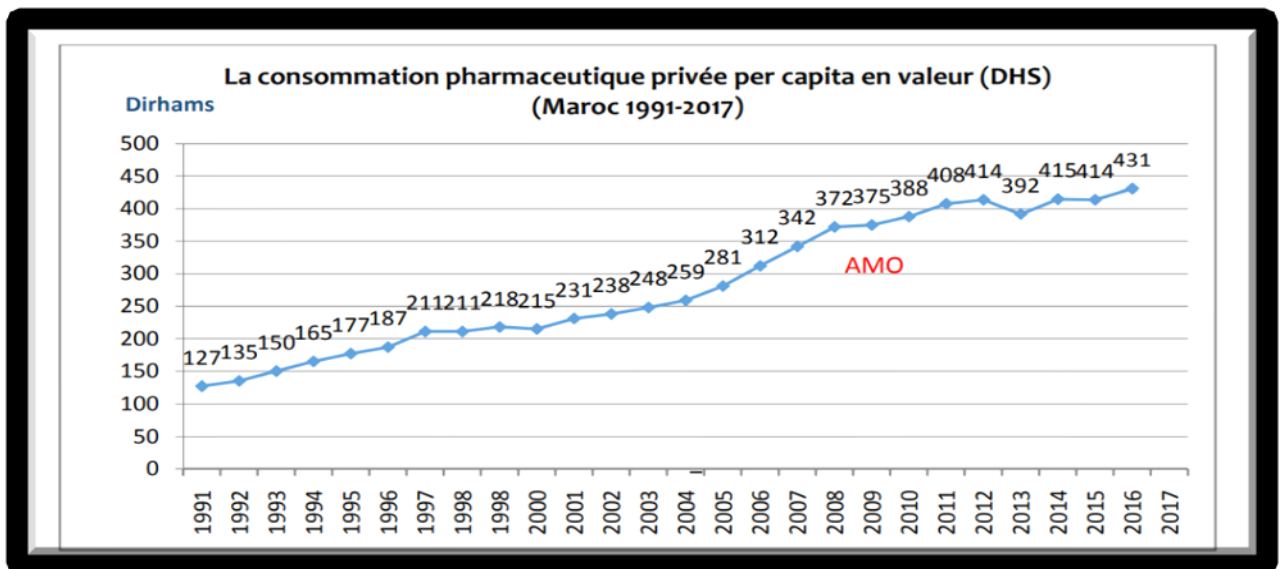
Graphique 7: Volume du marché pharmaceutique privé en unités, hors alimentation infantile, d'après les données d'IMS Health sur la période 2007-2017 (50)



Graphique 8: Consommation privée en médicaments par personne en volume. IMS Heath 2007-2017 (50)

Comme on le sait, la consommation de médicaments par personne stagne depuis plusieurs années à environ 9 boîtes par personne et par an.

La baisse des prix des médicaments dans un milieu où sa population ne bénéficie pas totalement de la couverture médicale, n'a pas favorisé l'augmentation de la consommation individuelle des médicaments comme prévu.



Graphique 9: Croissance de la consommation des médicaments du marché privée per capita en valeur (1991-2009). (51)

L'évolution cumulée de la consommation de 1991 à 2005 a été de + 104 %, à savoir une moyenne annuelle de + 7,5%.

Cette élévation arrive à + 44 % entre 2005 et 2009, pour une moyenne de + 11 % par an. Ceci est essentiellement dû à l'effet de l'instauration de l'assurance maladie obligatoire (AMO). (51)

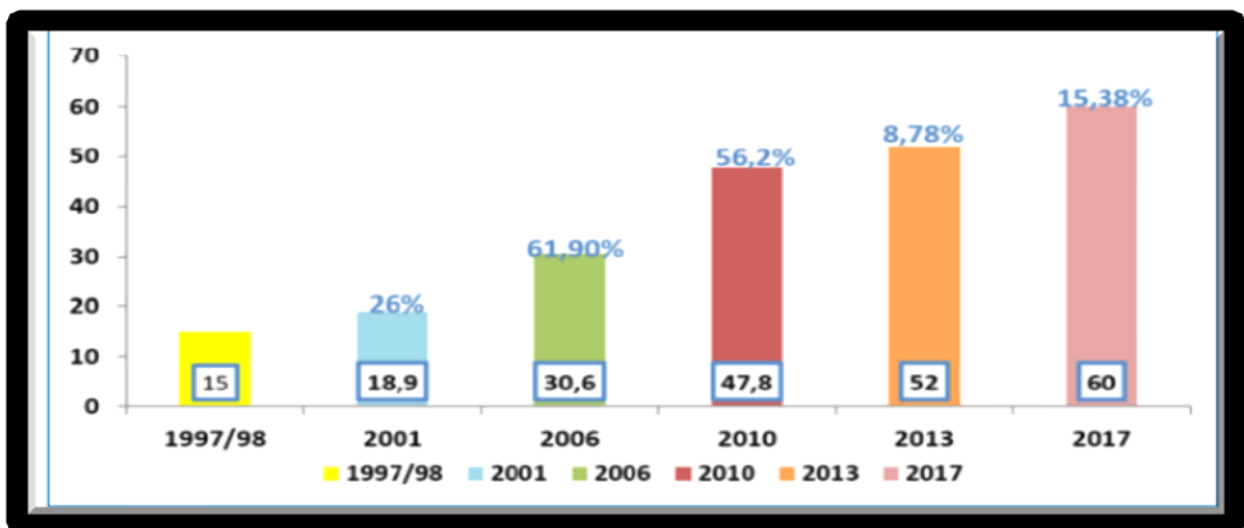
3. Marché national du médicament :

Tout d'abord, il convient de noter que le financement public dans le secteur de la santé a un impact significatif sur le niveau et la diversification de l'offre et de la demande sur le marché pharmaceutique.

Pour cette raison, avant d'analyser l'offre et la demande de ce marché, il faut d'abord traiter le financement du secteur de la santé nationale.

a. Secteur de la santé national marqué par un faible financement public et une forte participation des ménages :

Comme le montre la figure ci-dessous, les dépenses totales du secteur de la santé ont augmenté de manière non négligeable, passant ainsi de **15 milliards de dirhams** en 1997/ 98 à **60 milliards de dirhams** en 2017.



Graphique 10: Evolution des dépenses consacrées au Maroc au secteur de la santé (1997/98 à 2017) (1)

Source : ANAM.

Le financement de ce secteur représente presque **5,7% du PIB national**. Le pourcentage des charges octroyées à la consommation médicale constitue **88%** des dépenses totales sur le système de santé, à savoir **1 498 dirhams** par personne.

En dépit des efforts visant l'amélioration du financement de la santé au Maroc, son niveau demeure moyen par rapport aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé qui conseille qu'au moins **10% du PIB** soit attribué au secteur de la santé (le taux le plus bas est de **1,0%**, le taux le plus élevé est de **20,8%** du PIB).

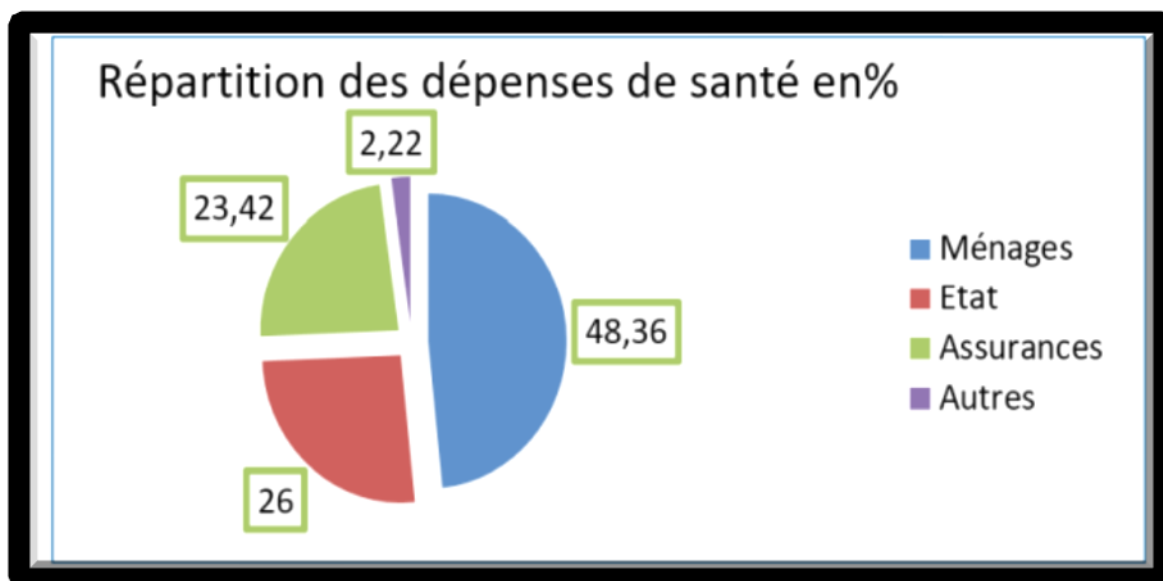
À l'échelle mondiale, dans le dernier rapport sur les dépenses de la santé publique de **2016**, l'OMS a constaté que le monde dépensait **7,5 milliards de dollars** sur la santé, cela représente près de **10 % du PIB mondial**.

Le coût moyen des dépenses de santé par personne est proche de **1 000 dollars**, n'empêche la moitié du monde dépense moins de **350 dollars** par personne. (52)

Le partage des dépenses nationales de santé selon les sources de financement est le suivant :

- Ménages : **29** milliards de dirhams
- Etat : **15,5** milliards de dirhams
- AMO : **14** milliards de dirhams
- Autres (Coopération International, Employeurs...) : **1,3** milliards de dirhams.

En pourcentage :



Graphique 11: Répartition des dépenses nationales de santé par source de financement (1)

Source : ANAM

L'examen de ces données montre que les ménages supportent environ **48,36%** des dépenses, en dehors de la moyenne internationale qui est de **25%** selon l'OMS.

Cette situation constitue un poids lourd sur la population fragile et affecte la consommation des médicaments.

Compte tenu du futur challenge du Maroc face au vieillissement de la population et l'aggravation des maladies chroniques, cette situation pourrait s'empirer si les autorités ne décidaient pas de généraliser la couverture médicale globale.

À cet égard, le pourcentage de personnes âgées de plus de **60** ans augmente, il devrait passer de près de **11%** actuellement à près de **20%** dans les prochaines décennies.

Rappelons que l'espérance de vie ne cesse de s'améliorer, elle augmente de **0,6%** par an, aujourd'hui on parle de **76** ans. Pourtant, **64%** des personnes ayant plus de **60** ans souffrent d'au moins une maladie chronique : **20 %** souffrent du diabète et **34 %** de l'hypertension artérielle.

A noter que, **54%** des personnes âgées de plus de **60** ans prennent des médicaments quotidiennement, dont seulement **15 %** prennent les médicaments gratuitement. (1)

b. L'offre au niveau du marché national du médicament :

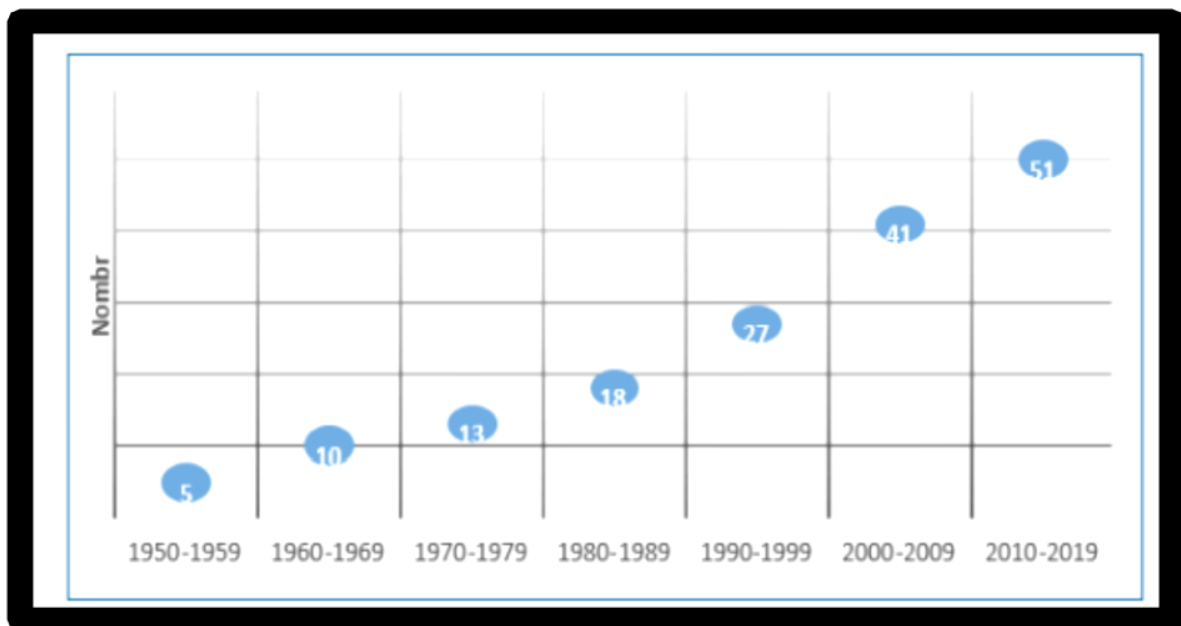
L'analyse de l'offre de médicaments sur le marché local commence par l'étude des éléments touchant la fabrication et l'importation des médicaments pour répondre au besoin national.

- Production du médicament : fort potentiel de l'industrie pharmaceutique sous exploité

Au Maroc, le secteur pharmaceutique est remarquable non seulement en raison des ventes et des emplois créés directement et indirectement, mais aussi en raison de l'importance stratégique de ce produit, notamment pour le maintien de la santé et du bien-être de la population.

La dernière pandémie de COVID-19 montre à quel point est primordial la présence d'une structure industrielle nationale, prête à commercialiser des produits de base de haute qualité à des prix raisonnables et à garantir la souveraineté nationale en matière de santé.

La première unité de l'industrie pharmaceutique a été créée au Maroc dans les années 1950, la figure suivante expose la dynamique de création de ces unités de fabrication et d'importation de produits pharmaceutiques, qui sont maintenant environ 51 entreprises.



Graphique 12: Dynamique de création des EPI au Maroc (1)

Source : Ministère de la Santé.

L'industrie pharmaceutique nationale est représentée par trois associations professionnelles :

- 1) Les laboratoires pharmaceutiques nationaux sont principalement représentés par **La Fédération Marocaine de l'Industrie et de l'Innovation Pharmaceutiques (FMIP)** anciennement appelée L'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique « AMIP », fondée en 1975.
- 2) **Les Entreprises du Médicaments au Maroc (LEMM)** est une association professionnelle fondée en **2005**, constituée de sociétés marocaines filiales de groupes pharmaceutiques internationaux.
- 3) **L'Association Marocaine des Génériques (AMMG)** a été fondée en **2010**, elle ne regroupe que les fabricants de produits pharmaceutiques génériques. Son objectif principal est la promotion et le développement du médicament générique au Maroc.

L'industrie pharmaceutique marocaine a rassemblé beaucoup d'années d'expériences dans les domaines d'importations, de la fabrication et des exportations pharmaceutiques.

Il est très important de noter que l'industrie pharmaceutique marocaine offre aux citoyens marocains un bon accès physique à des médicaments de haute qualité. Toutes les aires thérapeutiques sont couvertes et la plupart des molécules prescrites sont commercialisées au Maroc. (1)

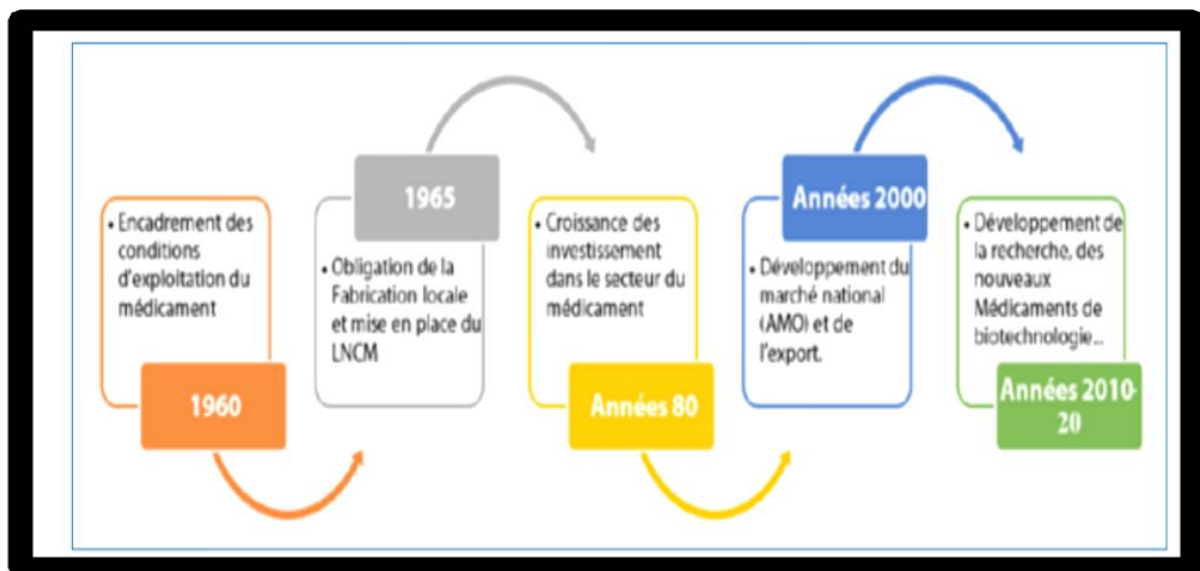


Figure 18: Evénements marquants de l'évolution du secteur de l'industrie pharmaceutique au Maroc (1)

Le secteur pharmaceutique paie des taxes et impôts proches de **500 millions de dirhams** à la trésorerie générale du royaume, participe aux exportations à raison de **1,2 milliard de dirhams** et génère des investissements à chiffre de **700 à 800 millions de dirhams** par an.

D'après la FMIIP et le Ministère de la Santé, nous couvrons les besoins pharmaceutiques du pays en produisant localement près de **60%** des besoins et en important **40%**.

Le marché privé marocain connaît une croissance annuelle moyenne de **8%** sur les cinq dernières années, réalisant ainsi un chiffre d'affaires d'environ **12,8 milliards de dirhams** en **2019**. (1)

Tableau 4: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique (2015-2019) (1)

Année	2015	2016	2017	2018	2019	TCAM
CA PFHT	9 313 979 101	10 514 162 773	10 786 741 263	11 892 745 657	12 781 351 753	8%

Source : Ministère de la Santé (DMP) ;

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe ;

TACM : Taux de Croissance Annuel Moyen.



Graphique 13: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique en millions de dirhams (2015-2019) (1)

Source : Ministère de la Santé (DMP).

**Tableau 5: Part et évolution du CA de l'industrie pharmaceutique par catégorie de médicaments
(En millions de MAD) (1)**

Catégorie	CA 2015	CA 2016	CA 2017	CA 2018	CA 2019	TCAM
P	5 047	5 611	5 812	6 201	6 522	7%
G	3 398	3 956	4 021	4 556	4 850	9%
B	5	9	47	187	452	207%
NA	864	939	907	950	957	3%
Total	9 314	10 514	10 787	11 893	12 781	8%

Source : Ministère de la Santé (DMP)

P : princeps, G : générique, B : biosimilaire,

NA : médicament sans statut (solutés massifs, concentrés d'hémodialyse, dérivés sanguins, complexes vitaminiques...)

Selon le tableau et le graphique ci-dessous, le marché privé du médicament a produit environ 354 millions de boîtes en 2019, soit une augmentation d'environ 14 % par rapport à 2015.

Tableau 6: Part et évolution des unités produites par l'industrie pharmaceutique par catégorie de médicaments (en milliers de boites) (1)

Catégorie	Unité 2015	Unité 2016	Unité 2017	Unité 2018	Unité 2019	TCAM
P	121 336	141 497	140 878	144 055	137 125	3%
G	135 493	149 201	146 804	159 366	166 440	5%
B	84	101	131	190	772	74%
NA	48 649	52 254	52 814	47 432	49 746	1%
Total	305 562	343 052	340 627	351 043	354 083	4%

Source : Ministère de la Santé (DMP).

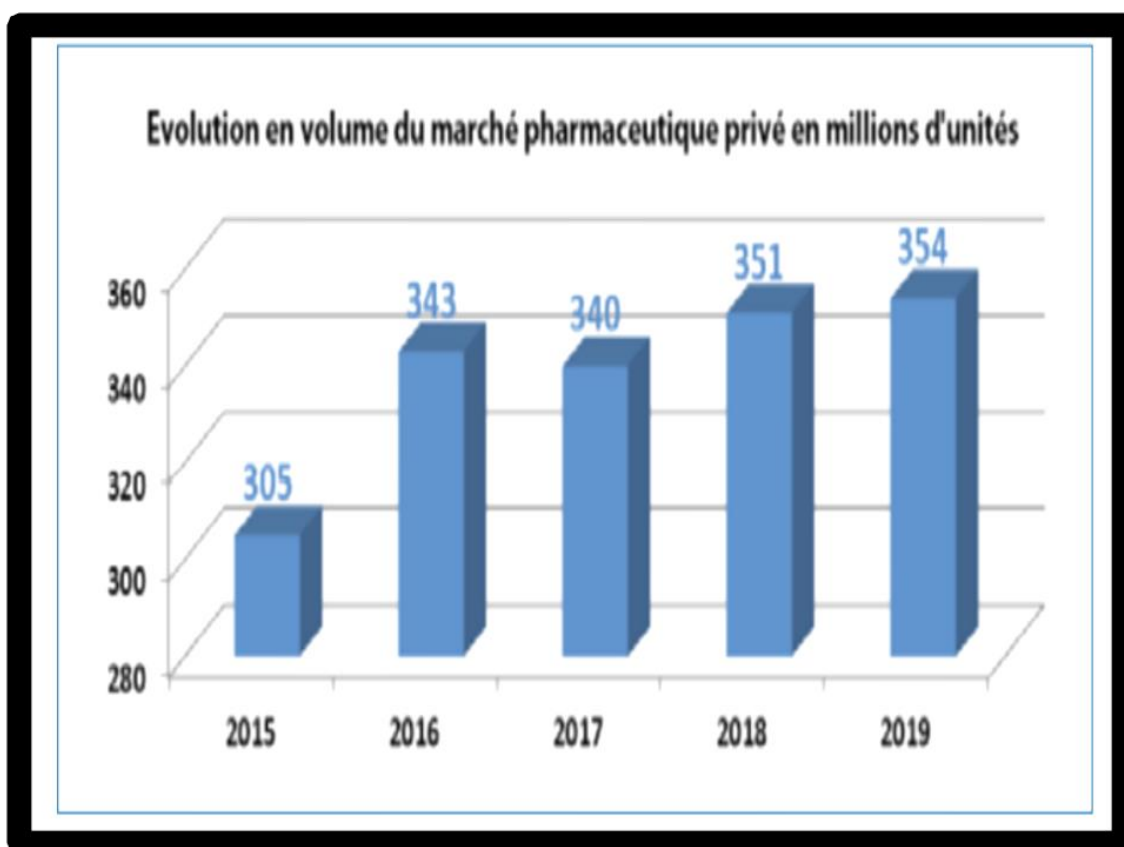
P : princeps, G : générique, B : biosimilaire,

NA : médicament sans statut (solutés massifs, concentrés d'hémodialyse, dérivés sanguins, complexes vitaminiques...)

Tableau 7: Part et évolution du CA par statut fabriqué ou importé (en millions de dirhams) (1)

Statut	CA 2015	CA 2016	CA 2017	CA 2018	CA 2019	TACM
Fabriqué	5 173	5 789	5 766	5 990	6 480	6%
Importé	4 141	4 725	5 021	5 902	6 301	11%
Total	9 314	10 514	10 787	11 893	12 781	8%

Source : Ministère de la Santé (DMP).



Graphique 14: Evolution en volume du marché pharmaceutique privé en millions d'unités (2015-2019) (1)

Source : Ministère de la Santé (DMP)

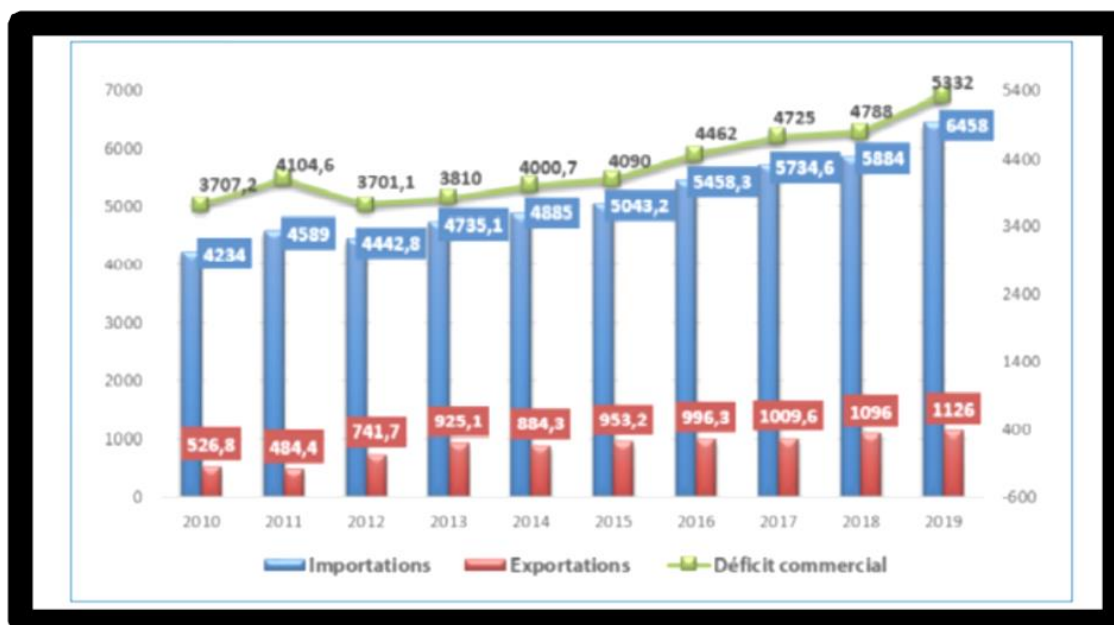
Tableau 8: Part et évolution du nombre d'unités par statut fabriqué ou importé (En millions d'unités) (1)

Statut	Unité 2015	Unité 2016	Unité 2017	Unité 2018	Unité 2019	Evol
Fabriqué	251	274	269	273	283	3%
Importé	55	69	71	78	71	7%
Total	306	343	340	351	354	4%

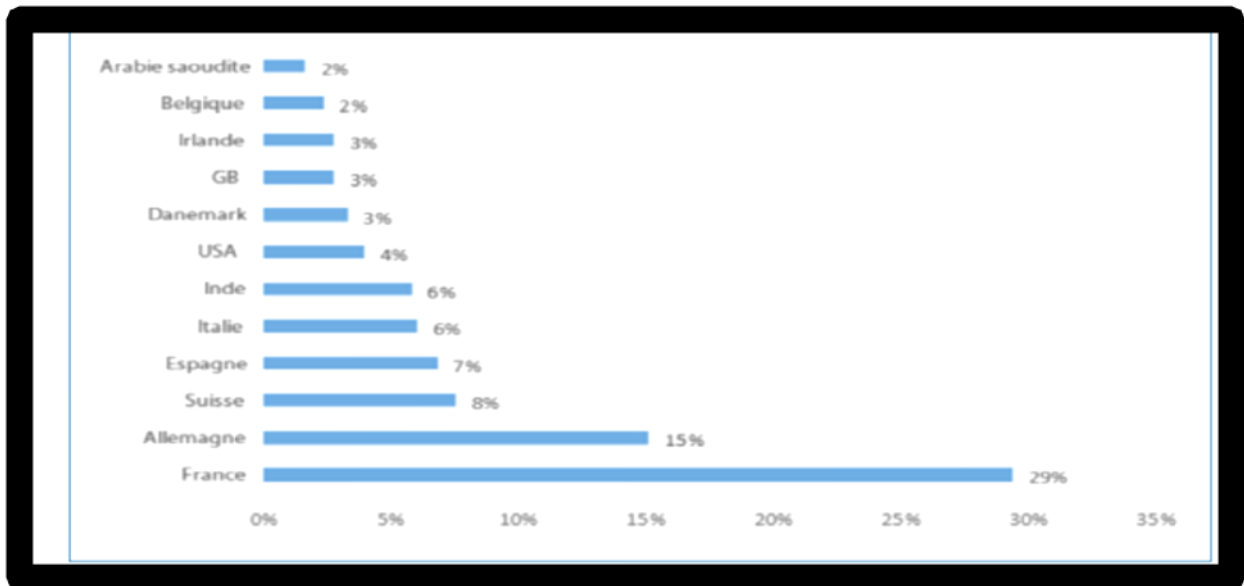
Source : Ministère de la Santé (DMP)

Importation du médicament :

Les importations marocaines de médicaments sont bien plus intéressantes que les exportations et assurent 40 % des besoins du pays. Cela perturbe la balance commerciale intérieure avec un déficit d'environ 5,3 milliards de dirhams en 2019. (1)



Graphique 15: Evolution du CA de l'industrie pharmaceutique en millions de dirhams (2010-2019) (1) (Source : Office des Changes)



Graphique 16: Répartition des importations du médicament produit fini (Classe 3004) par pays (2019 en millions de dirhams) (1)(Source : Office des Changes)

Les importations arrivent essentiellement de la France, suivie de l'Allemagne, de la Suisse, de l'Espagne et de l'Italie.

Par conséquent, l'Union européenne compte plus de **60%** des importations marocaines et continue d'être l'exportateur majeur de produits pharmaceutiques vers le Maroc.

En outre, les importations ont enregistré une croissance de **11%** en valeur et de **7%** en volume par an, et les importations atteignent aujourd'hui **49%** des besoins locaux en valeur et **20%** en volume.

Sans oublier les parts des importations chinoises et indiennes en matière de génériques et de matière première qui ont connu une augmentation ces dernières années. (1)

c. La demande au niveau du marché national du médicament :

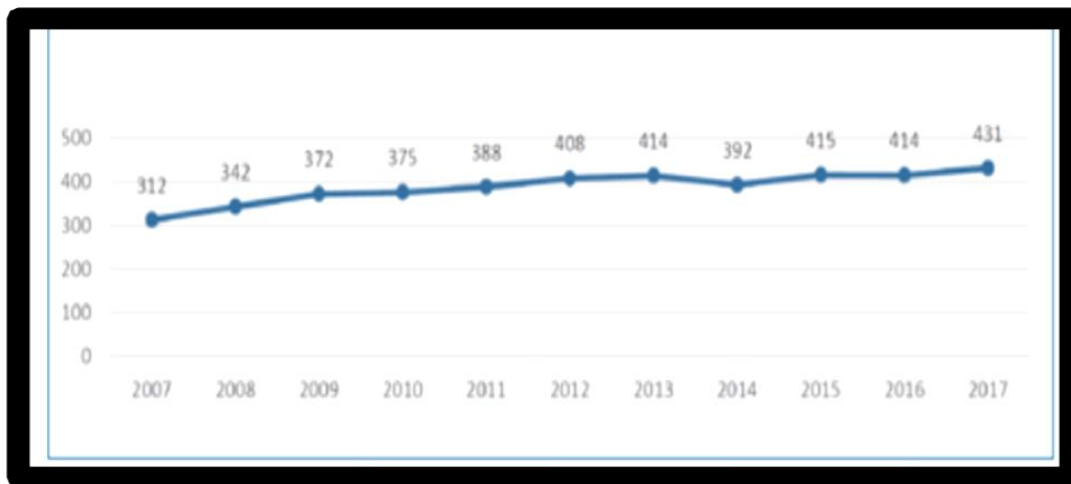
Le marché pharmaceutique national est de petite taille (environ **36,2 millions** de personnes), le pouvoir d'achat est faible et les fonds publics sont limités.

Il grimpe à **16 milliards de dirhams** et se compose de deux volets de demande :

- 80% sont principalement issus du secteur privé, à savoir des pharmacies et cliniques privées ;
- 20% sont générés par les structures publiques (hôpitaux publics, CHU, hôpitaux militaires). (1)

➤ **La demande privée des consommateurs finaux :**

En 2017, la consommation de médicaments par personne ne surmontait pas **431 DHS** par an.



Graphique 17: Evolution de la consommation per capita des médicaments (2007-2017) (1)

Source : Conseil Régional des pharmaciens d'Officine du Sud

➤ **La demande publique du médicament :**

- Présentation de la commande publique du médicament (Ministère de la Santé) :

L'achat de médicaments par le Ministère de la Santé passe par un processus bien organisé à travers la Division des Approvisionnements (DA), liée directement au Secrétariat Général du Ministère de la Santé

Après avoir reçu les besoins en médicaments, la DA collecte le montant demandé et lance un appel d'offre pour les sociétés pharmaceutiques.

Les achats de la DA ont été étudiés durant les années 2016, 2017, 2018 et 2019. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous. (1)

Tableau 9: Evolution des unités commandées par catégorie entre 2016 et 2019 (en millions d'unités) (1)

Catégorie	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019
Générique	1 141	292	512	1 017
Princeps	203	38	15	253
Biosimilaire	4	4	3	2
NA	8	12	1	9
Total	1 356	346	531	264

Source : Ministère de la Santé

NA : cette catégorie englobe les solutés massifs, les sérums, les solutions concentrés d'hémodialyse, les complexes vitaminiques et les antiacides.

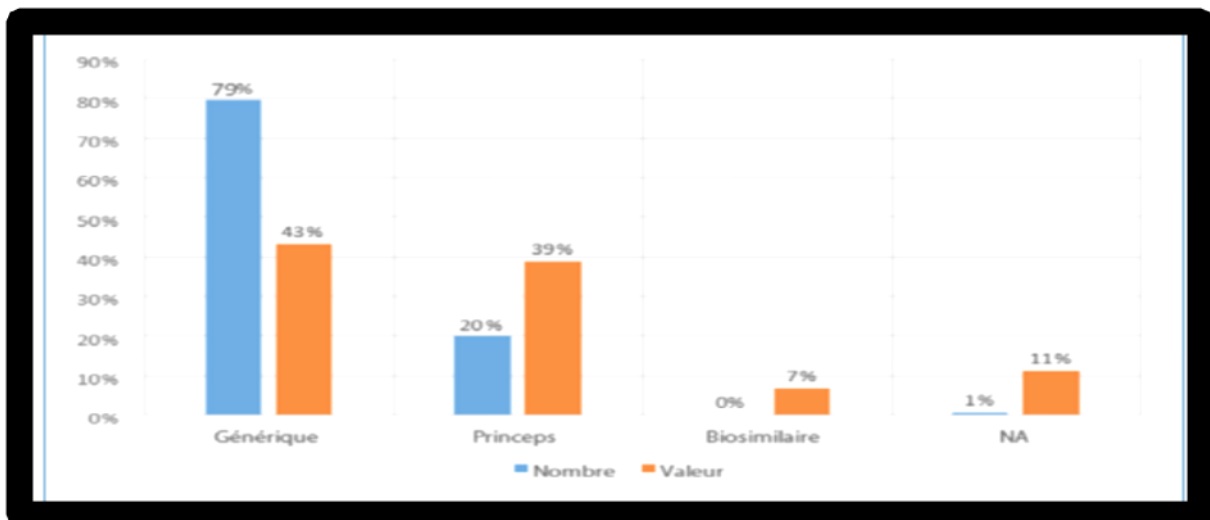
Tableau 10: Evolution du montant d'achat (HT) par catégorie entre 2016 et 2019 (en millions de dirhams) (1)

Catégorie	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019
Générique	548	230	236	429
Princeps	313	257	161	386
Biosimilaire	93	92	72	68
NA	133	144	5	112
Total	1 087	723	474	995

Source : Ministère de la Santé



Graphique 18: Evolution des achats (HT) de la division de l’approvisionnement en unités commandées par catégorie entre 2016 et 2019 (1)(Source : Ministère de la Santé)



Graphique 19: Comparaison de la part relative des achats (HT) de la division de l’approvisionnement en unités et valeur par catégorie 2019 (1)

Source : Ministère de la Santé

Les budgets attribués aux achats de médicaments diffèrent énormément d'une année à l'autre (le budget de 2019 est le double de celui de 2018).

Cette variabilité crée une situation très courante de rupture de stock et de péremption des médicaments.

Depuis 2019, le Ministère de la Santé établit une nouvelle méthode d'achat, qui fixe les quantités minimales et maximales de médicaments à commander, et dans la borne des crédits de paiement accessibles.

Ceci permet de sécuriser l'approvisionnement et d'assurer une économie d'échelle, afin de profiter du meilleur prix d'achat.

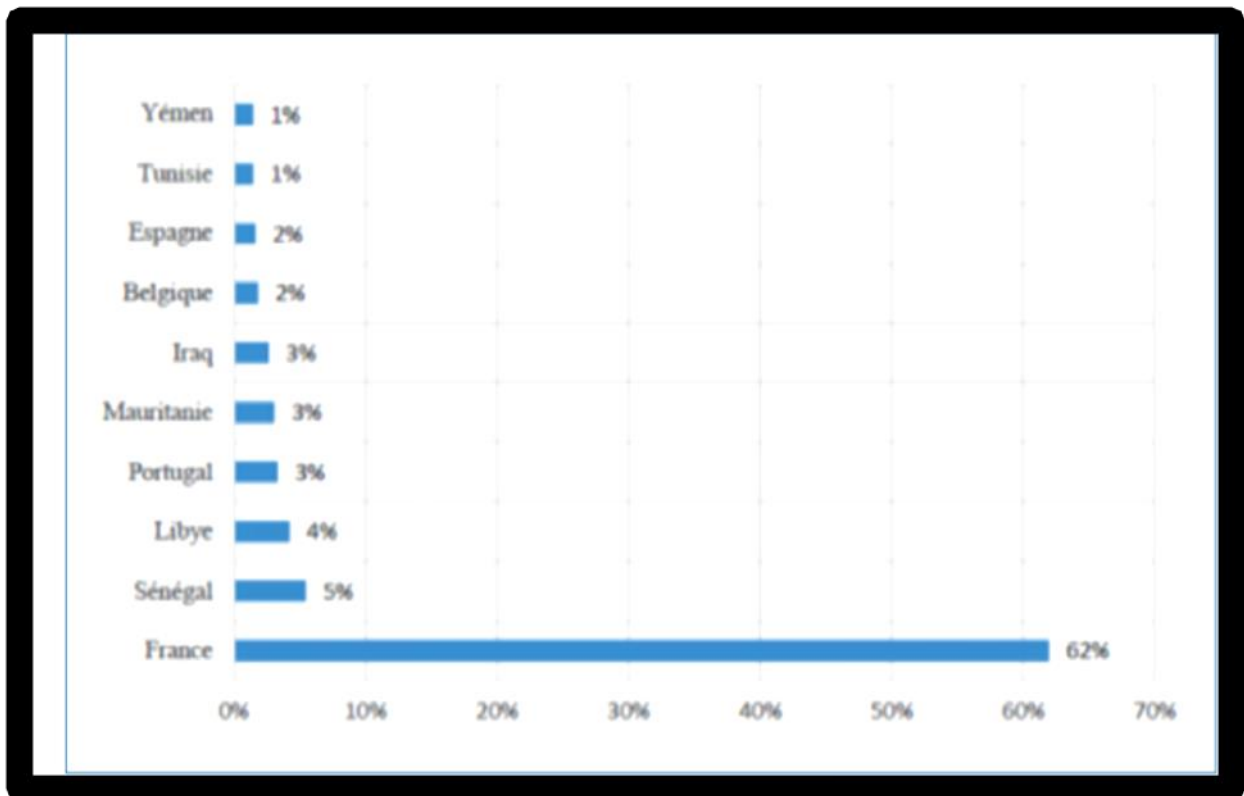
Les génériques constituent **79 %** des achats, mais en terme de valeur, les génériques ne représentent que **43 %** des achats.

➤ **Exportation de médicaments :**

Le Maroc exporte presque **11%** de la fabrication locale vers l'Europe, les États-Unis, l'Asie et l'Afrique, réaffirmant ainsi la place de l'industrie marocaine, placée selon les normes de qualité au sein de la zone européenne, et classée après l'Afrique du Sud au niveau de l'Afrique.

Pourtant, les exportations ont peu changé et ne peuvent compenser les importations en constante augmentation.

En réalité, le déficit commercial lié aux importations continue de croître de près de **30%**, passant de **3 077,2 millions de dirhams** en **2010** à **5 332 millions de dirhams** en **2019**. (1)



Graphique 20: Répartition des exportations des médicaments produits finis (Classe 3004) par pays (2019 en millions de dirhams) (1)

Source : Office des Changes

➤ **Le circuit de distribution des médicaments :**

La distribution des médicaments sur le territoire marocain est basée sur deux cycles :

- Le premier cycle est prédominant, soit 84% des médicaments vendus. Il s'agit de la vente en gros des médicaments par le laboratoire pharmaceutique fabricant ou importateur auprès de l'établissement pharmaceutique grossiste répartiteur ; qui lui-même alimente les pharmacies.
- Le deuxième cycle s'agit de la vente directe des médicaments par l'établissement pharmaceutique industriel aux hôpitaux (10%) et officines (6%).(1)

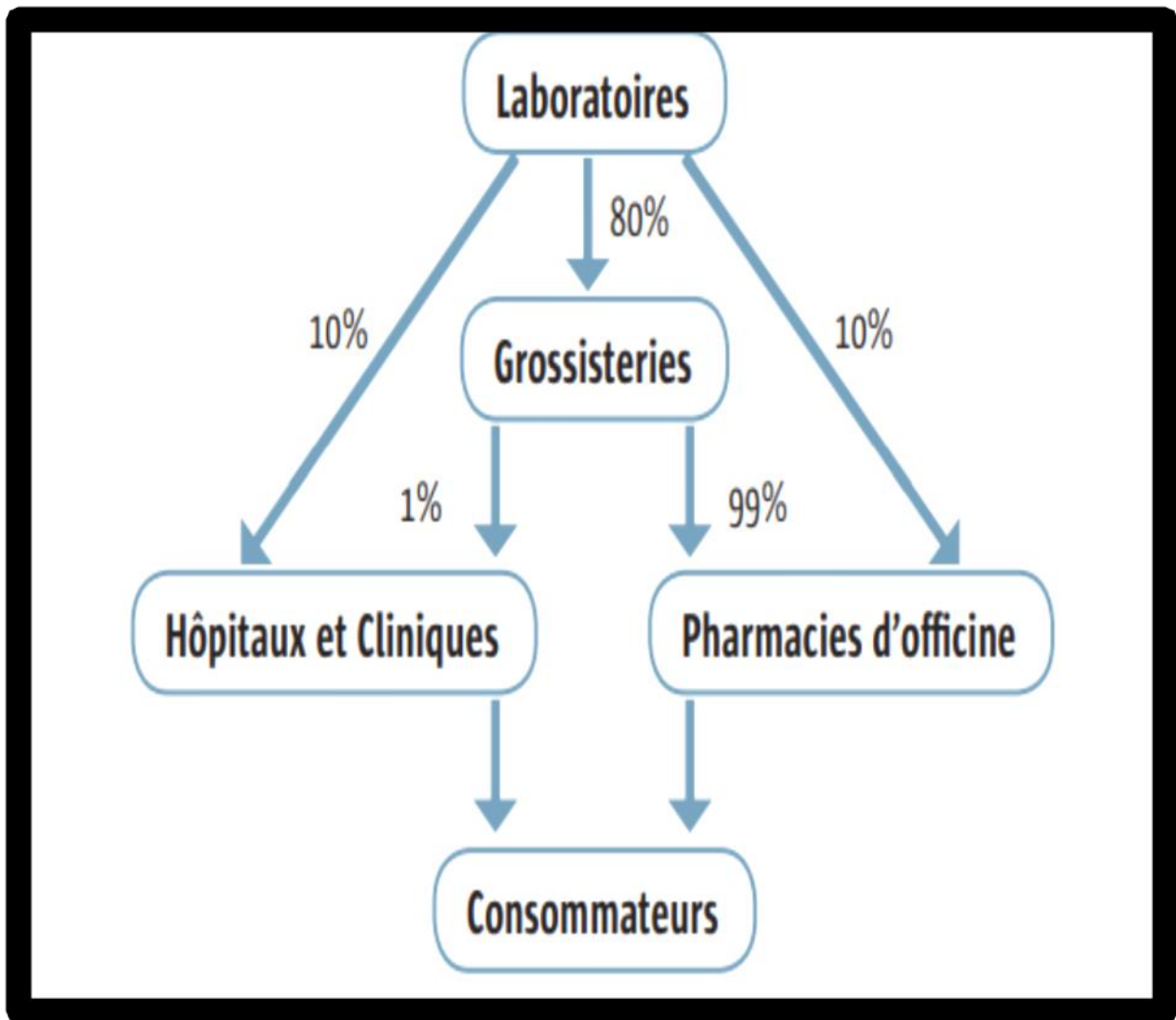


Figure 19: Canaux de distribution du médicament (1)

III Le ministère de la santé : principal acteur du marché des médicaments au MAROC

Au Maroc, les médicaments obéissent à une réglementation stricte et diversifiée, incluant toutes les règles concernant l'installation des établissements pharmaceutiques, la recherche clinique, l'AMM et la fixation des prix.

Le Ministère de la Santé joue un rôle moteur dans toutes ces activités, particulièrement via la Direction du Médicament et de la Pharmacie (**DMP**).

Elle veille à la vérification du respect des bonnes pratiques cliniques, mais aussi des bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

Le ministère de la Santé est responsable de la prise de décision en rapport avec la santé publique. Il est responsable de la construction d'une politique nationale concernant les produits pharmaceutiques, ainsi que de garantir le contrôle des professionnels et des entreprises pharmaceutiques conformément aux lois et règlements applicables.

Le ministère s'appuie sur les politiques internationales de santé auxquelles le Maroc contribue. Il détermine en collaboration avec les services compétents, les possibilités de coopération dans le secteur de la santé, et assure la surveillance des programmes arrêtés.

La Couverture Médicale de Base (**CMB**) est l'un des grands projets du ministère, qui est en tant que président du conseil d'administration de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (**ANAM**), participe à la maîtrise de l'Assurance Maladie Obligatoire (**AMO**) et s'occupe du Régime d'Assistance Maladie (**RAMED**) à travers ses établissements de soins.

L'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (**ANAM**) est mandatée pour garantir l'encadrement de l'Assurance Maladie Obligatoire de base, par la préservation de l'équilibre entre l'amélioration de la qualité des remboursements et la capacité financière des caisses d'assurance maladie.

L'agence est également responsable de la réalisation du Guide des Médicaments Remboursables (**GMR**) qui permet la fixation du Prix Base de Remboursement (**PBR**). (1)

1. La commission interministérielle des prix :

La Commission interministérielle des prix a été créée par le décret d'exécution de la loi n° **2-14-652** du **1^{er} décembre 2014**, portant sur la liberté des prix et de la concurrence, elle propose des mesures à cet effet.

En particulier, cette commission organise des réunions pour décider de la tarification des nouveaux médicaments et revoir les prix des médicaments déjà commercialisés sur le marché. De plus, elle est chargée de préparer les arrêtés de médicaments remboursables selon les recommandations de l'**ANAM**. (1)

2. L'Agence Nationale de l'Assurance Maladie :

L'Agence Nationale d'Assurance Maladie (**ANAM**) est une institution publique sous la direction du Ministère de la Santé, pourvue de la personnalité morale et de l'indépendance matérielle, réglementée par la loi n° **65-00**.

En qualité de régulateur, elle contribue à la mise en place de la Politique Pharmaceutique Nationale (**PPN**), grâce à de nombreux moyens tels que :

- Créer une liste de médicaments remboursables à soumettre au ministère de la Santé pour approbation et publication ;
- Animation de la Commission de la Transparence (**CT**), la Commission d'Evaluation Financière des Produits de Santé (**CEFPS**), et la Commission des Experts ;
- Création du **GMR** et définition du **PBR** selon la réglementation actuelle ;
- En partenariat avec les caisses d'assurance maladie obligatoire et les pharmaciens d'officine, établir une liste du tiers payant des médicaments ;
- L'encouragement des médicaments génériques en collaboration avec le Ministère de la Santé. (1)

3. Les organismes gestionnaires :

La Couverture Médicale de Base repose sur trois régimes différents mais complémentaires. On différencie :

• **L'AMO** : L'Assurance Maladie Obligatoire vise les salariés des secteurs privé et public, elle rembourse presque **32%** de la population marocaine. Plusieurs types de soins sont concernés, à savoir l'ambulatoire et les hospitalisations mais aussi les Affections de Longue Durée (**ALD**).

• **Le RAMED** : Le Régime d'Assistance Médicale correspond à une assurance de maladie qui couvre les citoyens en situation de pauvreté et vulnérabilité, près de **30 %** de la population en **2019**, on parle aujourd'hui de plus de **12,8 millions** qui profitent de ce programme. Il s'agit du même panier de soins à condition qu'ils soient accomplis dans des hôpitaux publics.

• **Les assurances privées** : Assurant près de **4 %** des citoyens, le panier de soins varie selon les assurances et leurs formules.

Les organismes gestionnaires de l'AMO sont tenus de fournir aux assurés, les meilleures prestations possibles, tout en conservant leur équilibre budgétaire assurant leur durabilité.

La loi n° **65-00** a conféré la gestion de l'AMO (**article 73**) aux organismes administratifs suivants :

-La Caisse Nationale de Sécurité Sociale (**CNSS**) concerne les assurés soumis au régime de sécurité sociale et leurs ayants droit, bien que les retraités du secteur privé.

-La Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (**CNOPS**), devenue la Caisse Marocaine d'Assurance Maladie (**CMAM**), s'intéresse aux employés et agents de

l'état, des collectivités locales, des institutions publiques, et leurs ayants droit bien que les retraités du secteur public. (1)

➤ ***La Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale actuellement : CMAM***

La Caisse Marocaine de l'Assurance Maladie **CMAM** (anciennement la **CNOPS**) est l'institution qui gère les assurances des employés et retraités du secteur public.

Elle couvre **100 %** des frais du traitement au sein des hôpitaux publics pour les maladies chroniques et **90 %** du coût du traitement dans les cliniques privées.

Les médicaments remboursables sont remboursés à **70 %** du prix de référence associé. Cette référence peut-être le prix public d'un générique quand il est disponible ou d'un princeps quand ce dernier ne possède pas de génériques.

Dans le cas de la **CNOPS**, le remboursement des médicaments constitue **32,4%** des dépenses totales en **2018**, soit **1,6 milliards de dirhams**.

La **CNOPS** rembourse tous les médicaments énumérés dans le **GMR**, en plus de **85** médicaments innovants hors **GMR** après avis de l'**ANAM**.

Une étude de la **CNOPS** montre des pertes dues à la mise en œuvre de la nouvelle législation fixant les prix des médicaments, les résultats sont les suivants :

- Une économie de **66 millions de dirhams** après la baisse des prix de **810** médicaments remboursés par la **CNOPS**.

- L'application des nouvelles règles de fixation du prix public de vente **PPV** aux médicaments chers, a engendré une perte substantielle de **113 millions de dirhams** pour la **CNOPS**.

- **1 an** après l'application du décret n°**2-13-852**, la **CNOPS** compte près de **47 millions de dirhams** de perte totale.

Or, d'après une étude menée par l'**ANAM**, le bénéfice de cette réglementation un an après l'entrée en vigueur est estimé à **315 millions de dirhams** pour les deux caisses de gestion de l'**AMO**. (1)

➤ *La Caisse Nationale de Sécurité Sociale :*

La **CNSS** est un organisme public muni de la personnalité civile et de l'autonomie financière, soumise à la loi instituant le régime de sécurité sociale et à la loi instituant le code de l'**AMO**. Elle est l'institution gestionnaire du système **AMO** pour les employés et les retraités du secteur privé.

La couverture de la **CNSS** est de **70%** et peut heurter **95%** ou même **100%** pour les maladies coûteuses qui exigent des soins de longue durée.

Les indicateurs suivants sont présentés par la **CNSS** dans le rapport d'activité **2017**, portant sur le médicament et le pourcentage des dépenses assurées par la **CNSS** :

- La part de la pharmacie dans le remboursement total de la **CNSS** est de **1,22 milliards de dirhams** en **2017**, soit **30%** du montant global.

- En 2017, 42% des médicaments utilisés par les assurés sont non remboursables.
- Le générique représente
 - 53% en volume : 60% des médicaments remboursables utilisés par rapport à 44% pour ceux non remboursables ;
 - Le pourcentage des dépenses des médicaments engagés par les assurés est de 40% ;
 - Le pourcentage des dépenses remboursées est 43%. (1)
- **La DMP** : c'est une institution semi-autonome intégrée dans le ministère de la santé. Elle exerce un grand nombre des fonctions énumérées dans le **tableau 11**, conformément aux dispositions du décret n°2-94-285 du 17 **Jumada II 1415 (21 novembre 1994)** portant sur l'organisation du Ministère de la Santé. (51)

Tableau 11: Fonctions de la Direction du médicament et de la pharmacie

Fonctions	
Autorisation de mise sur le marché / enregistrement	Oui
Inspection	Oui
Contrôle des importations	Oui
Octroi de licences	Oui
Contrôle du marché	Oui
Contrôle qualité	Oui
Contrôle de la promotion, publicité pour les médicaments	Oui
Contrôle des essais cliniques	Oui
Pharmacovigilance	Oui

Source : Profil pharmaceutique du Maroc. MS – OMS, 2011

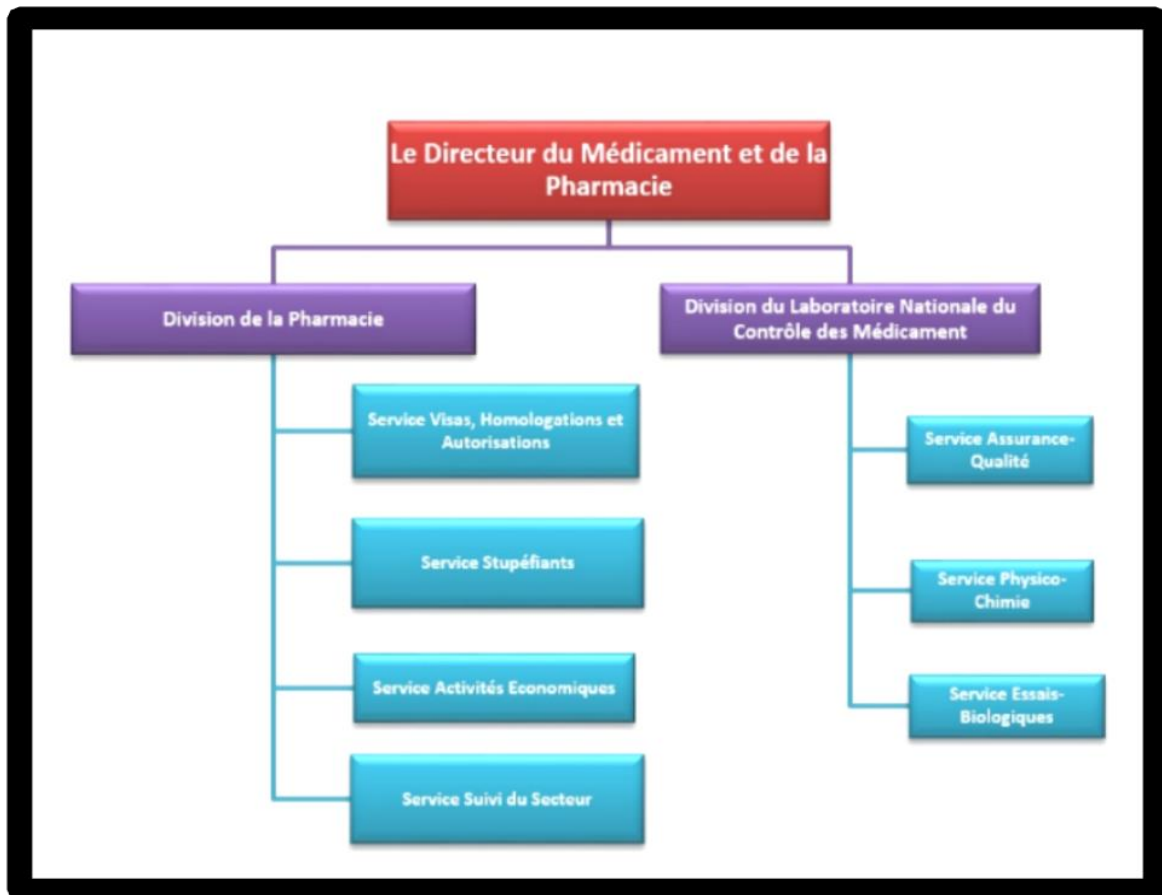


Figure 20: Organigramme de la direction du médicament et de la pharmacie

4. La promotion des médicaments génériques :

✓ *La révision du système de fixation des prix des médicaments et réforme du système de marge bénéficiaires du pharmacien*

Les prix des médicaments sont établis selon un benchmark lié à six pays (France, Belgique, Espagne, Portugal, Grèce et Arabie Saoudite), de façon que le prix de commercialisation d'un médicament au Maroc sera harmonisé avec le prix le plus faible soulevé entre les 6 pays. On observe ici le prix fabricant hors taxe **PFHT**, sur lequel on va ajouter les marges de distribution des pharmaciens ainsi que la taxe sur la valeur ajoutée **TVA**.

Si la différence entre les deux prix les plus bas dépassent **10%**, le prix le plus bas majoré de **10%** est retenu comme prix de référence.

Après l'application du décret n°**2-13-852** relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés, les prix des médicaments ont progressivement diminué.

Cette baisse, fixée par l'arrêté n°**784-14** du Ministère de la Santé avait touché presque **3000** médicaments en février **2020**, et a couvert presque toutes les classes thérapeutiques.

Le prix du générique, est fixé sur la base du prix « maximum de référence », Celui-ci est déterminé à partir du taux minimum de réduction du **PFHT** initial d'introduction du princeps concerné. (41)

Le taux minimum de réduction est établi selon le tableau suivant :

Tableau 12: Décrochage du générique. (53)

PFHT princeps (DH)	% minimum de réduction par rapport au PFHT en vigueur du princeps
PFHT < 15	0 %
15 ≤ PFHT ≤ 30	15 %
30 ≤ PFHT ≤ 70	30 %
70 ≤ PFHT ≤ 150	35 %
150 ≤ PFHT ≤ 300	40 %
PFHT > 300	50 %

✓ Prescription en DCI/ droit de substitution :

Le droit de substitution est un acte pharmaceutique, qui attribue aux pharmaciens la liberté de remplacer un médicament princeps ou générique prescrit par un médecin par un autre générique, sans prendre l'avis du médecin. (54)

On parle de la substitution de la même molécule, avec le même dosage et forme galénique.

Depuis quelques années, la substitution a été introduite dans plusieurs pays afin de contenir les coûts des médicaments, en augmentant le taux de médicaments moins chers ce qui stimule la baisse des prix par les laboratoires. (41)

Au Maroc, les pharmaciens n'ont pas encore le droit de substituer les médicaments, chose qu'ils débattent toujours avec le ministère de la Santé et les médecins.

Plusieurs médecins s'opposent à ce droit et présumant qu'il consiste à changer le traitement prescrit mais ceci ce n'est pas vrai comme le montre la définition.

Le refus peut être dû à d'autres raisons plus au moins liées aux intérêts financiers, notamment les relations de copinage entre les laboratoires pharmaceutiques et les médecins.

Durant la pandémie COVID-19, le pharmacien se trouve face à plusieurs contraintes de déplacement, de gestion de stocks, ainsi que les ruptures de médicaments, ce qui nous poussent encore une fois à remettre ce droit sur la table.(55) (56)

✓ *Vérification méthodique de la qualité du générique*

Le but de cette action est d'assurer la qualité de tous les médicaments génériques via le contrôle de qualité renforcé lié aux tests de bioéquivalence.

On parle ici du nouveau décret n°**2-17-429** du **23 Jomada II 1440 (1er mars 2019)**, qui complète le décret n°**2-12-198** du **12 juin 2012**, instituant ainsi les modalités de réalisation d'une étude de bioéquivalence pour un médicament générique conformément aux normes internationales et aux recommandations de l'OMS.

✓ *La surveillance de la présence des pharmaciens dans les officines et l'assurance d'une formation continue pour les pharmaciens et aides –pharmaciens.*

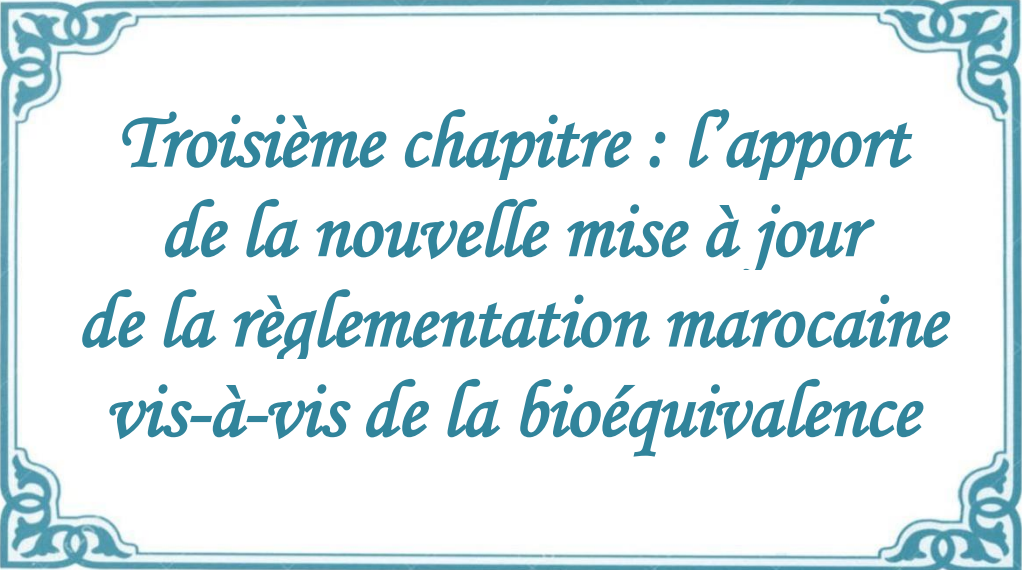
✓ *Le renforcement du répertoire générique*

- La réduction de nombre d'**AMM** par spécialité à **14** dans un premier pas, puis à **8** dans un second.

- Encourager les laboratoires de génériques à modifier la désignation de leurs nouveaux médicaments en DCI-laboratoire.

✓ *La mise en œuvre d'une campagne d'éducation des patients*

Toute ambiguïté peut engendrer des conséquences négatives sur la confiance des patients, leur acceptation de la substitution et à l'utilisation des médicaments génériques.(57)



*Troisième chapitre : l'apport
de la nouvelle mise à jour
de la réglementation marocaine
vis-à-vis de la bioéquivalence*

I. Contexte réglementaire Marocain :

- [La loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie au Maroc :](#)

La loi **17-04** a été adoptée le **7 décembre 2006**, elle a remplacé le Dahir du **19 février 1960** qui réglementait le domaine pharmaceutique.

L'article **2** du code de médicament définit le médicament générique comme nous avons déjà développé auparavant.

Tandis que l'article **8** dit que l'AMM ne peut être accordée que si : « *Le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :*

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

- [La loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales :](#)

Les essais cliniques posent depuis longtemps des questions éthiques par rapport au respect des droits des participants.

Le dahir n° **1-15-110** du **18 Chaoual 1436 (4 août 2015)** concernant la mise en vigueur de la loi n° **28-13** relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales, pose une déontologie de ces pratiques, remplissant ainsi le vide juridique qui existait avant au Maroc.

La législation marocaine a établi des principes éthiques dont l'emploi vise à la fois la protection générale des droits, de la sécurité et bien-être des personnes participantes aux essais cliniques ; ainsi que la protection spécifique qui répond aux vulnérabilités tels que les femmes enceintes.

Par conséquent, les essais cliniques ne peuvent être menés que s'ils protègent la dignité, l'intégrité physique et mentale, la vie privée et les données personnelles des participants. Il est stipulé par la loi que la recherche doit être menée dans les établissements médicaux publics et privés, ainsi que dans des instituts de recherche.

L'article 4 de loi n°28-13, exige aussi le consentement des personnes participantes aux essais cliniques. Ce consentement doit être libre, éclairé et précis. Pour ceci, l'investigateur doit présenter aux participants toutes les informations nécessaires notamment l'objectif de l'essai, les risques pouvant être endurés et les bénéfices escomptés.

Par ailleurs, outre la possibilité d'indemnisation des participants aux essais cliniques à l'égard des contraintes ou des dégâts subis, le Maroc a interdit les contreparties financières présentées par les promoteurs selon l'article 9.

Avant le début de chaque essai clinique, le comité régional de protection des personnes participants aux recherches biomédicales est autorisé, conformément à l'article 22 de la loi n°28-13, à juger la validité de l'essai en se basant sur plusieurs critères, tels que les modalités de recrutement des participants et les montants d'indemnisation des participants. (58)

- [La loi 09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel :](#)

La loi n°09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel a été publiée au Bulletin Officiel n° 5744 du 18 Juin 2009, promulguée par le Décret n° 2-09-165 le 21 mai 2009, prenant comme source d'inspiration la fameuse loi française d'Informatique et Libertés. (59)

La loi 09-08 définit dans son premier article une donnée à caractère personnel comme : « toute information, de quelque nature qu'elle soit et indépendamment de son support, y compris le son et l'image, concernant une personne physique identifiée ou identifiable, dénommée ci-après « personne concernée » ». (60)

Elle s'applique aux données personnelles entièrement ou partiellement automatisées, mais également aux données traitées pour identifier des personnes dans des fichiers manuels.

Une personne peut être identifiée par son nom, prénom, adresse, numéro de carte nationale, photo, email, empreintes digitales, relevés de compte bancaire.

La loi envisage, des dispositions relatives aux conditions du traitement des données personnelles, au domaine d'application et au référentiel du principe de protection des données personnelles, les droits des personnes concernées ainsi que les responsabilités du responsable du traitement.

Cette loi exige la mise en place d'une commission nationale de contrôle de la protection de cette catégorie de données. Enfin, elle fixe les conditions de transfert des données vers un pays étranger et les sanctions lors du non-respect de la réglementation. (59)

- [Le décret n°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain :](#)

Le décret **2-14-841** a apporté plusieurs nouveautés par rapport à l'autorisation de mise sur le marché :

- La composition des dossiers de demande d'AMM, ainsi que les modalités d'octroi, de renouvellement, de transfert et de retrait de l'AMM, menant à plus de transparence et d'égalité.
- Dépôt du dossier de demande sous format international CTD (document technique commun), commun à l'Europe, au Japon et aux Etats Unis.
- Etude de recevabilité : permet à l'administration de s'assurer de la complétude et l'authenticité du dossier sous un délai de **60** jours.
- Procédure accélérée d'octroi de l'AMM lorsqu'il s'agit d'un médicament à intérêt majeur de santé publique. (61)(12).

- [Décret n° 2-12-198 du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques :](#)

Ce décret constitue une application des articles 2 et 8 de loi n°17-04, il rend obligatoire l'obtention de la bioéquivalence d'un médicament générique au médicament de référence, afin qu'il soit commercialisé au Maroc. De ce fait, il définit dans l'article 1 quelques notions importantes non précisées dans le paragraphe 6 de l'article 2 du code de médicament et de pharmacie, à savoir la bioéquivalence, la biodisponibilité et la spécialité de référence.

- [Projet d'Arrêté du ministère de la santé fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques \(Annexe 1\)](#)
- [Le décret n°2.17.429 du Joumada al Akhir 1440 \(01 Mars 2019\) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 regeb 1433 \(12 juin 2012\) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques \(Annexe 2\)](#)

Ce décret modifie et complète le décret n° **2-12-198** qui présente des lacunes et des limites dans sa mise en œuvre depuis décembre **2012**.

L'entrée en vigueur longtemps attendu du décret garantira que le médicament générique est aussi efficace que le princeps. Il rassurera les professionnels de santé et les patients sur son efficacité. L'objectif de la bioéquivalence est de commercialiser un médicament générique de même qualité que le médicament de référence mais à un prix inférieur, ce qui peut entraîner des économies importantes pour les systèmes de santé. Les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des génériques dont les études de bioéquivalence n'ont pas été réalisées ou dont les dossiers de demande d'AMM sont en cours d'examen ; doivent rajouter une étude de bioéquivalence pour compléter le dossier de demande de renouvellement quinquennal de l'AMM.

Ainsi, le nouveau décret établit les cas dispenses d'études de bioéquivalence et les conditions nécessaires à la réalisation des études de bioéquivalence sur les médicaments génériques produits localement et les médicaments génériques importés sous forme de produits « finis ou en vrac ». (62)

- [La décision du Ministre de la Santé n°2/DRC relative aux recherches biomédicales interventionnelles du 03 décembre 2012 ;](#)
- [La circulaire n°103 relative au cahier de charge pour la création d'un centre de bioéquivalence du 23 octobre 2014 ;](#)
- [La lettre n°15 DMP/00 relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché du 23 février 2016 ;](#)
- [La lettre n°148 DMP/00 relative à la demande de modification d'autorisation de mise sur le marché du 19 juin 2019 ;](#)
- [La lettre n°159 DMP/00 relative aux lots de validation et de stabilité du produit fini du 08 juillet 2019 ;](#)
- [Décision du Ministre de la Santé N°113 DMP/00 portant création de la commission des études de bioéquivalence du 13 avril 2020 ;](#)
- [Décision du Ministre de la Santé N°245 DMP/00 fixant les modalités d'agrément des centres des études de bioéquivalence du 09 octobre 2019.](#) (16)

II. Contexte réglementaire international :

Outre le paysage juridique marocain, il existe également des recommandations et des normes internationales que le Maroc suit. Parmi ces références, la conférence Internationale sur l'harmonisation (**ICH**), l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**), les bonnes pratiques cliniques **ICH E6** (63) et les bonnes pratiques de laboratoire de l'OMS. (64) (16)

D'autre part, chaque pays ou groupe de pays possède des organismes de réglementation et des lignes directrices réglementaires pour la réalisation d'études d'équivalence.

Dans ce contexte on peut citer : l'**ASEAN** (Association of South East Asian Nations)(65), **CDSCO** (Central Drugs Standard Control Organization)(66), l'**EMA** (European Medicines Agency)(67), **GCC** (Gulf Cooperation Council), **SADC** (Southern African Development Community) (68). (16)

III. Étude de bioéquivalence :

Selon l'article 8 de la loi n° 17-04 susvisée, sauf dans le cadre des dispenses prévues par le présent décret, tout médicament générique produit localement ou importé doit faire l'objet d'une étude de bioéquivalence.

Ces études de bioéquivalence doivent être menées conformément aux exigences législatives et réglementaires applicables pour les essais cliniques.

1. Médicaments génériques fabriqués localement :

En ce qui concerne les médicaments génériques fabriqués localement ou importés en tant que produits intermédiaires, les tests de bioéquivalence sont menés sur le premier lot industriel libéré par le pharmacien responsable selon les caractéristiques retenues dans le dossier de demande d'AMM, même lorsque ce dernier contient déjà une étude de bioéquivalence réalisée dans le pays d'origine.

Dans le cas échéant, pour les formes galéniques orales solides à action systémique, on réalise des études de bioéquivalence sur un lot pilote conformément au décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 Août 2015) concernant l'autorisation de mise sur le marché des

médicaments à usage humain, avec validation par des études de dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle ascendante. La transposition industrielle latérale ne conduit pas à une nouvelle étude de bioéquivalence au Maroc.

Cependant, les laboratoires pharmaceutiques qui demandent une autorisation de mise sur le marché, doivent présenter un rapport des études de bioéquivalence réalisée avant la transposition en plus d'une comparaison des profils de dissolution du générique fabriqué localement et du médicament princeps.

2. Médicaments génériques importés :

Quant aux médicaments génériques importés sous forme de produits finis ou en vrac, l'étude de bioéquivalence réalisée à l'étranger est recevable, sous réserve qu'elle soit réalisée sur un lot industriel ou, le cas échéant, sur un lot pilote en suivant les mêmes exigences.

Dans le cas où la taille du lot industriel est inférieure à **100 000 unités**, l'étude de bioéquivalence doit être réalisée sur le même lot industriel. (16)

IV. Dispenses des études de bioéquivalence :

Selon l'article 4 du décret n°2.17.429, 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 de la substance active 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 de la substance active sont les mêmes que ceux de ladite spécialité princeps.*

3. 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 (BCS) de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des substances actives ainsi que sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) » (16)

1. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques concernées :

a. les médicaments administrés par voie parentérale sous forme de solution aqueuse ou poudre à reconstituer en solution aqueuse : il s'agit bien sûr de médicaments avec le même principe actif, les mêmes excipients ou des excipients semblables à des concentrations identiques.

Parfois on peut changer d'excipients s'ils n'influencent pas l'efficacité et la sécurité du médicament (tampon, conservateur, antioxydant).

b. les solutions aqueuses à usage oral ainsi que les poudres et les comprimés effervescents à restituer en solution aqueuse. Pour ces formes il faut s'assurer des concentrations molaires des principes actifs et des excipients qui doivent être similaires à ceux du médicament de référence.

Par contre, il faut réaliser une étude de bioéquivalence quand la formulation contient des excipients qui influencent le transit gastro-intestinal (sorbitol), ou des excipients qui peuvent perturber l'absorption (tensio-actifs), ou la solubilité in vivo ou la stabilité in vivo du principe actif, à moins que les différences de concentrations de ces excipients peuvent être correctement justifiées en se référant à d'autres données.

c. Les médicaments administrés par voie ophtalmique ou auriculaire sous forme de solutions aqueuses.

d. Les médicaments administrés par voie topique dépourvu d'action systémique disponible sous forme de solution aqueuse ou préparation semi-solide, ainsi que les médicaments

destinés à la voie rectale et vaginale en solution aqueuse. Ces formes pharmaceutiques doivent contenir les mêmes principes actifs à des concentrations identiques et des excipients semblables à des concentrations similaires par rapport au médicament de référence.

e. Les médicaments sous forme de nébulisât ou spray nasal dont la solution est aqueuse et le dispositif d'administration est identique.

f. les gaz médicaux.

g. les formes pharmaceutiques à action locale, à condition d'étudier l'exposition systémique et démontrer qu'elle n'entraîne pas d'effets indésirables. De ce fait, l'exposition systémique doit être moins élevée pour le médicament générique. Les cas donnant lieu à une exonération des études de bioéquivalence :

- Quand il s'agit d'une solution de même concentration que le médicament de référence, avec une absence de différences quantitatives et qualitatives relatif aux excipients susceptibles d'influencer la stabilité, la solubilité et la perméabilité du principe actif. (16)

- Lorsqu'il s'agit d'une forme semi solide soit une crème ou pommade réservée à la peau ou aux muqueuses à la même concentration que le médicament de référence :

Cas 1	Forme simple avec une seule phase	<ul style="list-style-type: none"> a) Principe actif en solution b) Principe actif en suspension <p><i>(Il est important de prouver la similarité relative à la composition, la taille des particules ainsi que le comportement rhéologique).</i></p> <p>NB : Un test de libération in vitro peut être demandé.</p>
Cas 2	Forme complexe comme une émulsion avec un principe actif en solution, ou une suspension multiphasique	<ul style="list-style-type: none"> a) Principe actif en solution dans l'une des phases. b) Principe actif en suspension l'une des phases. <p><i>(Il est important de prouver la similarité relative à la composition, la taille des gouttelettes et des particules, ainsi que le comportement rhéologique).</i></p> <p>Dans ce cas il faut fournir un test de libération in vitro.</p> <p>NB : Un test de perméabilité transcutanée in vitro est souhaitable.</p>

NB : lorsque le médicament objet de l'étude est un corticoïde, un test de blanchiment cutané peut être nécessaire.

• Lorsque le médicament ne se présente pas en solution et cible le tractus gastro-intestinal, on différencie :

Action au niveau de la bouche ou la gorge	Il faut prouver la similarité relative aux formes pharmaceutiques et formulations, aux dissolutions ou bien un test de pharmacodynamie in vivo
Action au niveau de l'estomac	Il faut prouver la similarité relative aux formes pharmaceutiques et formulations, aux dissolutions. Un test in vitro pour prouver que les médicaments agissent de la même façon.
Action au niveau de l'intestin	Il faut prouver la similarité relative aux formes pharmaceutiques et formulations, aux dissolutions. Un test in vitro pour prouver que les médicaments agissent de la même façon.
Action au niveau du rectum	Il faut prouver la similarité relative aux formes pharmaceutiques et formulations, aux dissolutions.

NB : quand aucun cas précédent n'est possible, il faut réaliser une étude de bioéquivalence si les concentrations plasmatiques sont mesurables, sinon une étude clinique est envisagée. (16)

2. Dispenses des études de bioéquivalence pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site :

Lorsqu'on demande une autorisation de mise sur le marché pour plusieurs doses du même médicament, l'étude de la bioéquivalence ne peut être réalisée que pour un ou deux dosages, cela dépend d'une part de la proportionnalité dans la composition entre les différents dosages, et d'autre part de la linéarité pharmacocinétique du principe actif.

On parle d'une pharmacocinétique linéaire lorsque la différence de l'**AUC** de la dose corrigée ne dépasse pas **25%** quand on compare la dose étudiée et les doses objet d'une dispensation de bioéquivalence.

Dans le cas où la bioéquivalence a été réalisée pour des dosages plus ou moins sensibles à la détection des différences probables entre les médicaments, d'autres études de bioéquivalence pour les autres dosages peuvent ne pas être exigés.

A l'égard d'une pharmacocinétique non linéaire, il y a une possibilité de différences entre les dosages, d'où la nécessité d'effectuer plus d'une étude de bioéquivalence. (16)

Sont dispensées de ces études :

➤ **Les différents dosages contenant les mêmes substances actives et excipients :**

- Le ratio entre les principes actifs et les excipients reste le même pour l'ensemble des dosages. Ce rapport peut varier en cas d'excipients d'enrobage, des colorants, des arômes et des excipients des gélules s'il s'agit d'une forme à libération immédiate ;
- Si le principe actif est faiblement dosé et le rapport entre les excipients reste le même, à part la quantité du diluant qui peut différer afin de compenser la quantité du principe actif ;
- Le dosage le plus élevé a fait l'objet d'une étude de bioéquivalence, sauf si :
 - Une dose plus faible est choisie pour des causes de sécurité de principe actif à pharmacocinétique linéaire au sein de la zone thérapeutique ;
 - Ou à pharmacocinétique non linéaire marqué par une élévation des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques AUC plus proportionnelle par rapport à l'élévation des doses ;
 - Ou le dosage le plus faible et le plus élevé ont fait l'objet d'une étude de bioéquivalence, dont les principes actifs à pharmacocinétique non linéaire, sont marqués par une élévation de l'AUC de manière moins proportionnelle par rapport à l'élévation des doses.

➤ **La réalisation d'une étude comparative de la dissolution in vitro entre les dosages compris dans l'étude de bioéquivalence et ceux exonérés :**

Une exonération d'étude de bioéquivalence pour des nouveaux dosages, exige les conditions suivantes :

- 1) *Les médicaments sont fabriqués par un procédé de fabrication identique.*
- 2) *Les différents dosages du médicament générique contiennent les mêmes composants (principe actif, excipient) que le médicament de référence.*
- 3) *Le ratio entre la quantité de chaque excipient et celle du principe actif reste le même pour tous les dosages, donc la composition des médicaments est quantitativement proportionnelle malgré les différences de dosages des médicaments.*

En cas d'écart par rapport à la composition quantitative proportionnelle, la dernière condition demeure toujours considérée comme respectée tant que les conditions suivantes s'appliquent au dosage employé dans l'étude de bioéquivalence et aussi aux dosages objet d'une exonération d'études :

- La quantité du principe actif doit être inférieure à **5%** du poids basique du comprimé ou du contenu de la gélule ;
- La quantité des excipients est la même pour l'ensemble des dosages et seulement la quantité du principe actif qui varie ;
- La quantité de l'excipient de remplissage (diluant) varie pour combler la variation de la quantité du principe actif.

4) La présentation de données de dissolution in vitro adéquats (16)

➤ **Substances actives à pharmacocinétique linéaire :**

Dans le cas où toutes les conditions sont respectées, il suffira de réaliser une étude de bioéquivalence pour un seul dosage.

Une étude de bioéquivalence est principalement menée sur la dose du principe actif la plus élevée, mais parfois on peut réaliser cette étude sur un dosage faible lorsqu'il s'agit des cas suivants :

- Principe actif très soluble doté d'une pharmacocinétique linéaire.
- L'administration du dosage le plus élevé est impossible chez des volontaires sains pour des causes de sécurité.

NB :

- Lorsque la sensibilité de la méthode d'analyse est très faible, il est préférable de choisir une dose plus élevée afin d'avoir des valeurs de concentrations plasmatiques plus précises.
- Parfois il est tolérable de choisir une dose supérieure à la dose thérapeutique tant qu'elle est tolérable par les individus sains et ne perturbe pas l'absorption et la solubilité. (16)

➤ **Substances actives à pharmacocinétique non linéaire :**

Pour les médicaments ayant des profils pharmacocinétiques non linéaires, caractérisés par une élévation plus que proportionnelle de l'AUC sur la zone de doses thérapeutiques, les études de bioéquivalence doivent généralement être menées sur la dose la plus élevée.

Pareillement aux médicaments à pharmacocinétique linéaire, les études portant sur des doses plus faibles peuvent être justifiées quand les doses plus élevées ne peuvent pas être administrées à des volontaires sains pour des raisons de sécurité.

En outre, si la sensibilité de la méthode d'analyse est douteuse, des doses plus élevées peuvent être utilisées conformément aux recommandations établies pour les médicaments à pharmacocinétique linéaire.

Par rapport aux médicaments dont l'AUC augmente de manière disproportionnée à mesure que la dose augmente dans la zone de doses thérapeutiques, la bioéquivalence doit être réalisée pour les dosages les plus élevés et les plus faibles, autrement dit, *deux études de bioéquivalence sont nécessaires*.

Lorsque la non-linéarité n'est pas liée à une solubilité limitée, mais est due notamment à la saturation des transporteurs d'absorption, ainsi que toutes les conditions ci-dessus sont satisfaites et que le médicament testé et le produit de référence ne contiennent pas d'excipients qui pourraient affecter le tractus gastro-intestinal ou les protéines transporteuses, la bioéquivalence est démontrée pour la dose la plus faible. (16)

➤ **Approche des extrêmes**

Une approche des extrêmes peut être utilisée si la bioéquivalence de plus de deux dosages doit être évaluée à cause d'un changement dans la composition proportionnelle.

Dans ce cas, il est valable de réaliser deux études de bioéquivalence si les doses choisies sont les extrêmes (les doses les plus élevées et les doses les plus faibles), ou bien si elles sont les deux doses qui présentent des différences de composition les plus importantes.

Lorsque des évaluations de la bioéquivalence sont requises à la fois dans des conditions de jeûne et de non jeûne, et en raison de l'absorption non linéaire et d'un changement dans les composants proportionnels, l'évaluation de la bioéquivalence d'une dose unique à jeun et non à jeun peut être suffisamment utile.

Les études à jeun ou non à jeun pour d'autres dosages peuvent être rejetées sur la base des connaissances antérieures et/ou des données pharmacocinétiques d'études menées aux dosages testés. Les conditions choisies pour tester d'autres dosages (à jeun ou non) doivent être les plus sensibles qui permettent de détecter les différences entre les médicaments. (16)

➤ **Formes à libération modifiée**

Pour les médicaments à action systémique et à libération retardée ou prolongée, il est important de distinguer les formes galéniques unitaires (comprimés) des formes multi-particulaires (granules ou globules).

Quand seulement le nombre de particules qui change entre les différents dosages, les formes sont dites multi-particulaires et similaires. Dans ce cas, il faut réaliser l'étude de bioéquivalence sur des individus mis à jeun et d'autres non, ainsi l'étude doit inclure la dose la plus élevée (forme à libération retardée ou prolongée) et à l'état d'équilibre (forme à libération prolongée), sauf en cas d'irréalisabilité liée à des causes éthiques.

Pour les formes unitaires, et si les règles de similarité de composition sont respectées, il faut réaliser l'étude sur le dosage le plus faible incluant des individus à jeun et non à jeun. Dans le cas inverse, une étude doit être effectuée pour chaque dose.

En cas d'exemption de bioéquivalence, les formes unitaires nécessitent des tests de dissolution ainsi qu'un test spécial en présence d'alcool dans un milieu CQ. (16)

3. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) de l'OMS des substances actives :

Le système de classification biopharmaceutique est une méthode scientifique conçue pour prédire l'absorption du médicament selon ses propriétés de solubilité dans les milieux aqueux et sa perméabilité intestinale.

On parle de quatre classes :

Classe I : Haute solubilité, Haute perméabilité

Classe II : Faible solubilité, Haute perméabilité

Classe III : Haute solubilité, Faible perméabilité

Classe IV : Faible solubilité, Faible perméabilité

En ce qui concerne les médicaments administrés par voie orale ; soit les formes solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux principes actifs ou plus en combinaisons fixes, la bioéquivalence est démontrée par des études de dissolution in vitro dans les conditions ci-dessous :

a) Le principe actif est caractérisé par :

- une grande solubilité et une perméabilité complète (classe **I**)
- une dissolution in vitro très rapide (> **85%** dans les **15 min**) ou rapide (> **85%** dans les **30 min**) du produit test et du médicament de référence.

b) Le principe actif est caractérisé par :

- une grande solubilité et perméabilité limitée (classe **III**).
- une dissolution in vitro très rapide (> **85%** dans les **15 min**) du produit test et du produit de référence.

Les excipients susceptibles de perturber la biodisponibilité (comme le mannitol et le sorbitol) doivent être quantitativement et qualitativement identiques à ceux du médicament de référence.

Pour certains principes actifs, l'exonération selon la classification biopharmaceutique peut concerner seulement quelques dosages en fonction de l'effet sur la biodisponibilité.

Le principe de classification biopharmaceutique ne concerne pas les formes pharmaceutiques à libération modifiée et ceux administrés par voie sublinguale.

L'exonération des études de bioéquivalence basées sur le système de classification biopharmaceutique (**BCS**) des substances actives ne concerne pas : les formes pharmaceutiques à libération modifiée, ceux administrés par voie sublinguale et buccale, les formes orodispersibles si l'absorption se fait au niveau de la cavité buccale.

L'exonération basé sur BCS est applicable aussi pour les formes orodispersibles qui ne sont pas absorbés dans la cavité buccale. (16)

L'analyse de la solubilité doit se faire en respectant les conditions suivantes :

La quantité	La dose unique maximale du principe actif en mg
La nature du 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
Le volume du milieu	≤ 250 ml
La température	37 ± 1 °C
Les répétitions	Minimum deux pour chaque pH
La méthode utilisée	Méthode par agitation en flacon ou méthode similaire avec justification.
Le contrôle du pH	Avant et après l'ajout du principe actif.

→ En ces conditions, une substance active est dite hautement soluble si la dose maximale se dissout totalement à tous les Ph physiologiques. Par contre quand elle ne se dissout pas entièrement, elle est jugée faiblement soluble.

L'analyse de la perméabilité se fait selon trois méthodes :

- La recherche de l'absorption in vivo chez l'homme en étudiant le bilan de masse ou la biodisponibilité absolue.
- L'étude de la perfusion intestinale in vivo ou in situ chez des animaux.
- L'étude de la perméabilité in vitro par l'intermédiaire d'une monocouche de cellules épithéliales cultivées effectuée avec une technique validée en employant des substances actives dont les perméabilités sont connues. (16)

{ Quand le taux d'absorption $\geq 85\%$ de la dose administrée → le principe actif est hautement perméable
 { Quand le taux d'absorption $< 85\%$ de la dose administrée → le principe actif est faiblement perméable.

L'étude comparative de la dissolution entre un médicament générique et un médicament de référence se fait en respectant les conditions suivantes :

La quantité	Une unité de la concentration pour laquelle la dispense des études de bioéquivalence est demandée
La méthode	- Appareil à palette Ou - Appareil à panier
La vitesse d'agitation	- Appareil à palette : 50 tr/min ou 75tr/min - Appareil à panier : 100 tr/min
Le milieu de dissolution	Tampons aqueux à pH 1,0 à 1,2 - 4,5 et 6,8
Le volume du milieu	≤ 900 ml
La température du milieu	37 ± 1°C
Le temps d'échantillonnage	10, 15, 20, 30 et 45 min
Les répétitions	Au moins 12 unités par dosage et par Ph

➔ Les résultats obtenus sont exprimés dans un rapport de validation analytique, qui comporte un tableau récapitulatif des résultats individuels, une estimation des moyennes avec le coefficient de variation (**CV%**), un résumé graphique et un calcul du facteur de similarité **f2** si nécessaire.

En cas d'exemption des études de bioéquivalence, le rapport de l'étude doit contenir une analyse des risques en matière de sécurité et efficacité qui explique l'exonération. (16)

4. Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV)

Une exonération d'étude de bioéquivalence peut être envisagée en cas d'études de la corrélation in vitro/in vivo (CIVIV) du niveau A, qui crée un lien strict (point par point) entre la vitesse d'entrée in vivo (l'absorption) et la vitesse de dissolution in vitro.

La corrélation in vitro/in vivo fait référence à la description des caractéristiques in vitro d'une forme pharmaceutique orale (la dissolution) et du devenir in vivo (la concentration plasmatique du principe actif ou sa quantité absorbée).

Cette corrélation est établie selon une méthode mathématique prédictive, portant sur deux formulations au minimum en cas de niveau A, et trois formulations au minimum en cas de niveau C. (16)

V. L'autorisation de mise sur le marché

Les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique doivent inclure une étude de bioéquivalence. L'AMM n'est accordée qu'après évaluation et validation des études de bioéquivalence par le Ministère de la Santé.

Tout laboratoire pharmaceutique qui commercialise des médicaments génériques n'ayant pas fait l'objet d'une étude de bioéquivalence, est appelé à compléter le dossier de renouvellement quinquennal de l'AMM par une éventuelle étude de bioéquivalence conformément au décret n°**2.17.429** à partir de l'année **2020**.

Une étude de bioéquivalence est requise lorsque les médicaments génériques subissent des changements qui peuvent avoir un impact significatif sur leurs qualité et biodisponibilité, notamment le changement du fabricant du médicament ou du principe actif et le changement du processus de fabrication.

L'effet des changements sur la qualité des médicaments peut être prouvé par trois types de tests de dissolution :

1. Le test de dissolution est effectué en tant que test de libération en conformité avec le dossier d'AMM. Ces dissolutions doivent dissoudre **90%** du médicament.
2. Le test de dissolution est réalisé dans le milieu indiqué dans la demande de modification selon des intervalles de temps qui permettent d'évaluer le profil de dissolution avec un échantillonnage plus fréquent aux moments de modification les plus significatifs.

Ces dissolutions doivent dissoudre **90%** du médicament. La méthode utilisée doit être standardisée (panier **100 rpm** ou palettes **50 rpm**).

3. Le test de dissolution est effectué sur les formulations proposées et actuellement enregistrées dans des solutions aqueuses de **pH1,2 - pH4,5 et pH6,8**, à des laps de temps permettant une évaluation complète du profil de dissolution.

Pour les médicaments peu solubles, des comparaisons supplémentaires peuvent être effectuées à l'aide d'autres milieux justifiés de manière adéquate.

Situations possibles :

- a) Si la modification apportée a un impact minime sur la qualité du produit médicamenteux, effectuer le test de dissolution décrit au point **1**.

- b) Si le changement a une incidence importante sur la qualité du produit pharmaceutique et que le produit pharmaceutique est une forme posologique à libération immédiate

Tableau 13: Résumé des tests et essais préconisés pour les modifications mineures et majeures

(Selon les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc) (16)

MODIFICATIONS	TESTS / ESSAIS PRÉCONISES
Modifications apportées présentent des répercussions minimales sur la qualité	Le test de dissolution est mené comme un test de libération selon la soumission pour la demande d'enregistrement
Modifications apportées présentent des répercussions significatives sur la qualité	Médicament à libération immédiate contenant un principe actif de classe I du système BCS : 85% du médicament doit être dissous en 30 minutes dans les milieux utilisés dans la demande de modification
	Médicament qui contient un principe actif de classe III du système BCS : Le test de dissolution est mené dans le milieu décrit dans la demande à des intervalles de 10, 15, 20, 30, 45 minutes, pour la formulation proposée et actuellement enregistrée.
	Médicament qui contient un principe actif de classe II ou IV du système BCS : L'essai de dissolution est mené dans une solution aqueuse à pH 1,2 - pH 4,5 et pH 6,8 pour les formulations proposées et actuellement enregistrées, à des intervalles tels que 10, 15, 20, 30, 45, 60 et 120 minutes Pour les médicaments peu solubles, des comparaisons supplémentaires peuvent être effectuées à l'aide d'autres milieux justifiés de manière adéquate.
Les modifications apportées présentent des répercussions significatives sur la qualité du médicament et peuvent avoir un impact sur la biodisponibilité, notamment : - Changement du site de fabrication de la substance active. - Changement du site de fabrication du produit fini. - Changement de la formule avec introduction d'excipients à impact sur la biodisponibilité. - Modifications majeures dans le procédé de fabrication. - Formes à libération modifiée.	Des essais in vivo de bioéquivalence doivent être effectués, sauf justification contraire. Des dispenses peuvent être prises en considération si une corrélation in vitro / in vivo (CIVIV) a été prouvée.

VI. Cas d'exigence de bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence restent obligatoires pour les médicaments dont la différence de la biodisponibilité peut influencer l'équivalence thérapeutique :

1. Les médicaments administrés par voie orale à action systémique disponible sous forme de comprimés, gélules et suspensions orales à libération immédiate :

- **Les médicaments à marge thérapeutique étroite** : lamotrigine, pregabaline, topiramate, valproate de sodium ,lévothyroxine, azathioprine, ciclosporine, Antivitaminique K, Carbamazepine, buprénorphine.
- **Les médicaments connus pour leurs problèmes de biodisponibilité caractérisés par une pharmacocinétique largement variable et/ou compliquée** : Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Nicardipine, Rifampicine, Verapamil...
- **Les médicaments contenant des principes actifs connus pour leurs propriétés physicochimiques défavorables (instabilité, faible solubilité)** : Azithromycine, Carbamazepine, Cefixime, Furosemide,

Les situations particulières :

1. La bioéquivalence est prouvée pour les suspensions de la même manière que les formes orales solides à libération immédiate.
2. Les formes orales à combinaisons médicamenteuses à dose fixe (CDF) :
 - L'étude de bioéquivalence est effectuée en utilisant le médicament de référence à combinaison de dose fixe ;
 - Si aucune combinaison à dose fixe de référence n'est existante, la bioéquivalence sera prouvée en se référant à chaque médicament individuellement. En pareil cas, l'absence d'interactions (physiques ou pharmacocinétiques) entre les médicaments doit être démontrée par des données de la littérature ou par des études appropriées.

Remarque : Les formes orales à libération immédiate sont jugées comme une seule forme galénique, c'est pourquoi il est acceptable d'effectuer l'étude de bioéquivalence d'une gélule par rapport à un comprimé.

2. Les médicaments administrés par voie non orale et non injectable à

action systémique : comme les dispositifs transdermiques, les suppositoires, les gommes à mâcher, les gels et les implants.

3. Les médicaments à action systémique et à libération modifiée

comprenant les médicaments à libération prolongée ou retardée.

4. Les médicaments à action systémique

comprenant plusieurs principes actifs dont l'un nécessite des études de bioéquivalence.

5. Les médicaments à action locale qui ne passent pas dans la circulation

générale (*Lorsque l'exposition systémique entraîne des effets indésirables, il faut prouver que cette dernière est inférieure par rapport au médicament de référence*).

→ *L'équivalence peut être démontrée par : des études cliniques comparatives, ou des études pharmacodynamiques ou des études pharmacocinétiques.* (16)

VII. Transposition industrielle latérale

Selon le premier article du décret n° **2.17.429** du **Jumada al Akhir 1440 (14 Mars 2019)** :

« 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. »

La transposition industrielle latérale ne conduira pas à de nouvelles études de bioéquivalence reproduite au Maroc.

Cependant, les laboratoires pharmaceutiques postulant pour une autorisation de mise sur le marché, doivent fournir le rapport d'étude de bioéquivalence mené avant la transposition, de même que le profil de dissolution comparatif du médicament générique avec le médicament de référence.

Les documents nécessaires pour l'obtention d'une **AMM** après une transposition industrielle latérale sont :

1. Une copie du contrat de transposition entre le donneur et le receveur. *Si nécessaire, un certificat signé par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel receveur, dont lequel il précise que cette transposition est surveillée et accompagnée par le laboratoire pharmaceutique donneur.*

2. Le module 3 du dossier d'AMM selon le format CTD contenant les données chimiques et pharmacologiques du médicament fabriqué au sein du site donneur.

3. Le protocole de transfert du site donneur au site receveur :

- Le champ et l'objectif ;
- Le personnel clé et sa responsabilité ;
- La comparaison du matériel, des méthodes et des équipements entre le site donneur et le site receveur ;
- Les étapes du transfert ;
- L'identification des étapes critiques ;
- Le plan expérimental et critères d'acceptation des méthodes analytiques ;
- L'information sur les lots industriels, validation du procédé de fabrication ;
- La maîtrise des changements (Change control) et déviations rencontrées ;
- L'évaluation du produit final ;
- La conservation des échantillons ;
- La conclusion et l'approbation.

4. Le rapport de transfert du site donneur au site receveur doit comporter :

- Les renseignements sur les locaux du nouveau site de production y compris : la comparaison des installations et bâtiments, l'analyse des écarts, l'information sur la qualification.
- Les informations sur les équipements de production du site donneur et receveur : On parle d'une analyse comparative des équipements du site de production (la marque, le modèle, le statut de qualification...) conformément aux directives internationales particulièrement USFDA/SUPAC (Manufacturing Equipment Addendum), accompagné d'une analyse des écarts et d'informations sur la qualification.
- Les données sur la qualité du personnel : formation continue relative aux opérations de production et de contrôle du *médicament*.
- Le transmission des méthodes analytiques : le mode opératoire et le rapport des méthodes de contrôle et validation.
- Le transfert du procédé de fabrication : la production, le conditionnement et le nettoyage.
- Le déroulement du procédé de fabrication ;
- Les données sur le principe actif :
 - ✓ *Les spécifications et le profil des impuretés des principes actifs du site donneur et du site receveur doivent être les mêmes.*
 - ✓ *Les propriétés physicochimiques du principe actif capables d'influencer le procédé de fabrication ou le médicament doivent être identiques entre le site donneur et le site receveur.*

Si le fabricant du principe actif du site donneur n'est pas le même que celui du site récepteur, les propriétés physicochimiques ne doivent pas changer aussi bien que les spécifications du produit fini.

- Les données sur les excipients (solubilité, pH) ;
- La comparaison entre les compositions unitaires des médicaments fabriqués dans les deux sites, les procédés de fabrication, les contrôles en cours de fabrication et les contrôles du produit fini des sites donneur et receveur ;
- Les renseignements sur le produit fini ;

- Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement d'un lot du site donneur ;
- Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement du lot de transfert (site receveur) ;
- les information sur les lots de validation (lots déposés au niveau du dossier format CTD) ;
- Le profil de dissolution comparatif du médicament fabriqué localement avec le médicament de référence et ce dans trois milieux (**pH 1,2 – pH 4,5 et pH 6,8**).

Selon l'article 2 du décret n° **2-17-429** « *lors de la transposition latérale, le profil de dissolution doit se faire avec le princeps* », donc le profil de dissolution comparatif est réalisé avec le médicament du site donneur et avec le princeps.

- Les informations sur le nettoyage des locaux et des équipements :
 - La procédure de nettoyage ;
 - Les informations sur la validation du nettoyage y compris l'agent de nettoyage et la contamination croisée.
- La conclusion et l'approbation de la transposition industrielle latérale par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur. (16)

Tableau 14: Résumé de la mise en œuvre de la transposition industrielle latérale (selon les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc) (16)

Étapes à prendre en considération au moment de la transposition industrielle latérale	Documentation fournie par le site donneur au site receveur	Documentation élaborée par le site receveur
<i>Définition du projet de la transposition industrielle</i>	Les étapes du projet et la démarche qualité (si les documents sont séparés), le protocole, l'évaluation des risques, l'analyse des écarts.	Le plan de mise en œuvre du projet. Le protocole de transposition industrielle
<i>Évaluation des installations le cas échéant</i>	Les plans et l'agencement des installations, les bâtiments (construction, finition), le statut de qualification et rapports.	La comparaison des installations et bâtiments, l'analyse des écarts, le protocole de qualification et rapport.
<i>Évaluation de la sécurité</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Les déchets spécifiques au produit - Les plans de gestion - Les plans d'urgence 	
<i>Analyse des compétences et formation</i>	Les procédures et documents de formation (opérations spécifiques au produit, analyse et contrôle).	Les protocoles de formation, l'évaluation des résultats.
<i>Transfert des méthodes analytiques</i>	Les méthodes de contrôle, les spécifications et validation, y compris les contrôles en cours.	Le transfert des méthodes analytiques. Le protocole et le rapport.
<i>Évaluation des matières premières</i>	Les spécifications et autres informations sur les substances actives, les excipients	
<i>Équipements et transfert</i>	La liste d'inventaire de tous les équipements et systèmes, y compris les caractéristiques techniques, les marques, modèles, statut de qualification. Schémas, manuels d'utilisation, procédures. (par exemple : fonctionnement, nettoyage, maintenance, calibration, stockage...)	<ul style="list-style-type: none"> - La comparaison des équipements, - Site donneur / site receveur (caractéristiques techniques, marques, modèles, statut de qualification) - L'analyse des écarts - La qualification et validation - Le protocole et le rapport

Éléments à considérer au moment du transfert	Documentation fournie par le site donneur	Documentation du site receveur
<i>Transfert du procédé</i>	<ul style="list-style-type: none"> - La justification des spécifications. - La documentation du contrôle des changements - Le contrôle des paramètres critiques du procédé de fabrication - Les rapports de validation du procédé - Le Drug master file (même spécification et même profil d'impuretés) - Le rapport de contrôle et le bulletin d'analyse de la substance active - Les données de stabilité de la substance active et produit fini - Liste des lots fabriqués pendant les deux dernières années (N° de lot, date de fabrication et date de péremption) - Rapports des écarts - Enquêtes, réclamations, rappels de lots - Revue qualité produit, le cas échéant - Le dossier de lot du médicament (lot récemment fabriqué) - Le rapport de développement. - L'historique des données analytiques critiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'historique du développement du procédé ; - Le lot de transfert ; - Le dossier de lot de fabrication et de conditionnement ; - La description du procédé de fabrication au site receveur (description, carte de processus, circuit) ; - Le protocole et le rapport de validation du procédé.
<i>Nettoyage</i>	<ul style="list-style-type: none"> - La validation du nettoyage y compris informations sur la solubilité des matières premières ; doses thérapeutiques ; toxicité... - La procédure de nettoyage existante - Les rapports de validation, chimique et microbiologique 	<ul style="list-style-type: none"> Les procédures spécifiques du site receveur - Les spécifications du produit de nettoyage et du fabricant - Le protocole et le rapport de la validation du nettoyage

VII. Documentation concernant les études de bioéquivalence :

Tout médicament générique faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, de renouvellement quinquennal ou de modification importante nécessitant une bioéquivalence, doit comprendre dans la section **3.1** relatif aux rapports d'études cliniques au niveau du module **5** selon le format **CTD** :

- Une étude de bioéquivalence, accompagnée des protocoles et rapports conformément aux recommandations internationalement et nationales reconnues.

Ou selon la nécessité :

- Une étude de dispense dans le cadre d'une exonération d'étude de bioéquivalence ;
- Une documentation qui justifie l'achat du médicament de comparaison.

Remarque : *Avant de commencer l'étude de bioéquivalence, le lot employé doit être stable durant la partie clinique de l'étude et/ou ce dernier a fait l'objet d'une étude de stabilité qui date d'au moins 6 mois.*

*Les lots de produits testés doivent être d'une taille minimum **100 000 unités** ou **1/10** de la taille d'un lot industriel (sauf exceptions parfaitement justifiées), car il illustre la production industrielle dans le futur. Les tests de dissolution permettent de prouver la similarité entre le lot de bioéquivalence et le lot industriel.*

Les études de bioéquivalence plus anciennes menées conformément aux exigences et aux recommandations des lignes directrices internationales en vigueur à la date à laquelle les études de bioéquivalence ont été menées sont acceptées à condition que :

(i) Le produit médicamenteux faisant l'objet de cette étude n'a pas subi de modifications majeures nécessitant des études de bioéquivalence.

(ii) Le promoteur peut justifier tout écart et garantir la qualité de l'étude par rapport aux normes actuels. Ceci est non applicable aux renouvellements quinquennaux d'AMM, mais applicable à toute nouvelle demande d'AMM. (16)

VIII. Conception et réalisation des études de bioéquivalence :

1. Conception de l'étude :

1.1 Une conception standard :

De façon générale, pour l'analyse comparative de deux formulations, il est préférable d'utiliser un plan croisé randomisé à deux périodes et à deux séquences à dose unique.

Une conception croisée se déroule de la façon suivante : chaque individu reçoit différents traitements au cours de différentes périodes de temps, cela veut dire que les sujets passent d'un médicament à l'autre au cours de l'étude.

On définit :

- *Une séquence : l'ordre d'administration du médicament.*
- *Une période : le temps d'administration du traitement.*
- *Les traitements : désignés par des lettres majuscules.*

Les sujets seront randomisés en séquences.

Dans cette conception standard ; **TR** est la première séquence de traitements (le médicament testé pour de référence) et **RT** la deuxième séquence soit inversement.

D'après la conception (**TR, RT**), les individus qualifiés auxquels la séquence **1** est octroyée au hasard reçoivent d'abord le produit à tester (**T**), se croisent pour recevoir le produit de référence (**R**) après une durée d'élimination suffisante.

De même, les sujets assignés au hasard à la séquence **2 (RT)** recevront en premier lieu le produit de référence (**R**) puis passeront pour recevoir le produit à tester (**t**) après une période de sevrage. (22)

Il est recommandé d'espacer les périodes de traitement par une phase d'élimination ou sevrage afin de garantir que les concentrations du médicament sont inférieures à la limite inférieure de la quantification bio-analytique chez tous les sujets au début de la deuxième période ou inférieur à **5%** de la Cmax observée en seconde période. Le plus souvent, il faut au moins **5** demi-vies d'élimination pour y parvenir.

Les avantages du plan croisé :

- l'erreur inter-sujet ne favorise pas la variabilité, elle est employée dans la construction des intervalles de confiance afin de comparer les écarts de moyennes.
- l'erreur intra-sujet est moindre que l'erreur inter-sujet.
- nécessite un faible échantillon et donc moins de sujet

Les inconvénients :

- Possibilité d'effet de report et de séquence en liaison avec la période d'épuration, de façon que l'effet d'un médicament pris pendant une période peut influencer la réponse au deuxième traitement dans la période suivante.
- Cette méthode n'est pas adapté aux médicaments à libération modifiée et aux substances actives à pharmacocinétique hautement variable. (69) (22) (16)

1.2 Une conception alternative :

➤ ***La conception parallèle pour les substances à très longue demi-vie :***

Lors d'une conception parallèle, les sujets sont assignés au hasard à un traitement et restent sous ce traitement pendant toute la durée de l'étude.

Les avantages :

- Durée de l'étude plus courte.
- L'effet de l'abandon de sujet est contrôlable.
- Adapté aux principes actifs à demi-vie longue.

Les inconvénients :

La variabilité inter-sujet perturbe l'interprétation des résultats, d'où la nécessité d'une grande taille d'échantillon. (22) (16)

➤ ***La conception répétée pour les substances à caractéristiques pharmacocinétiques hautement variables (CV intra-sujet de la molécule étudiée supérieure à 30 %) :***

Autrement dit, la conception répliquée est utilisée pour les principes actifs dont la variabilité des paramètres pharmacocinétiques dépasse les **30%** [40].

Durant l'essai, chaque individu est attribué au hasard à des séquences, dont au moins un des produits (traitement de référence) est administré plus d'une fois chez les mêmes sujets en des périodes différentes.

Les avantages :

- Demande un faible nombre de sujet
- Permet la comparaison de la variabilité intra-sujet
- Applicable aux principes actifs à pharmacocinétique hautement variable

Les inconvénients :

- Nécessite un grand nombre d'échantillon
- Favorise les abandons de sujets
- la durée d'étude est très longue et coûteuse. (22) (16)

➤ ***La conception à doses multiples est demandée dans les situations suivantes :***

- Lorsqu'une expérimentation à dose unique peut affecter la sécurité des volontaires sains, ou si l'administration d'une dose unique est impossible chez des patients ;
- Lorsqu'il existe un problème de sensibilité dans les mesures de la concentration plasmatique après l'administration d'une dose unique et/ou les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont assez élevées pour être mesurées de façon crédible.

Cependant, puisque l'essai à dose multiple reste moins sensible à la détection des écarts de C_{max}, une étude à dose multiple n'est acceptée que si le demandeur présente un justificatif dont lequel il explique que la sensibilité de la méthode d'analyse ne peut pas être améliorée et que la mesure du principe actif après l'administration d'une dose unique n'est pas fiable compte tenu de la possibilité d'utiliser une dose supra-thérapeutique durant l'étude ;

- Certaines formes à libération prolongée qui peuvent s'accumuler ;
- Pour les études à l'état d'équilibre, si la phase de sevrage du dernier traitement peut se chevaucher avec le début du traitement suivant, sous réserve que la période de démarrage soit assez longue (minimum 5 fois la demi-vie). (16)

2. Choix du médicament de référence :

La sélection d'un médicament de référence se fait à partir de :

- ✓ Un médicament de référence vendu au Maroc ou bien dans un autre pays (à justifier) et dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été élaboré conformément au dossier d'enregistrement ;
- ✓ Une liste des médicaments comparateurs de l'**OMS** (70) ;
- ✓ Les médicaments de référence utilisés dans des pays reconnus par l'OMS vis-à-vis d'une forte réglementation pharmaceutique : l'Agence européenne des médicaments EMA, US Food and Drug administration, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan PMDA, Swissmedic, Health Canada et les autorités de réglementation pharmaceutique de l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège, Royaume unis de grande Bretagne et Irlande du nord.

Si le médicament de référence n'appartient pas aux points cités, le Ministère de la santé sera chargé de préciser le médicament de référence suite à un avis du comité de choix des comparateurs.

Le laboratoire pharmaceutique demandeur est amené à fournir une demande de désignation du médicament comparateur auprès de la direction de médicament et de pharmacie afin de commencer les études de bioéquivalence.

Sauf indication contraire, l'écart entre le contenu dosé du lot du médicament à tester et le lot du produit de référence, ne doit pas dépasser plus ou moins **5%**.

Lors de la sélection du lot de produit de référence pour les études de bioéquivalence, il est important d'analyser plus d'un lot de référence et présenter toutes les informations dans le dossier d'AMM, y compris les données sur la stabilité du produit test et du lot de référence.
(16)

3. Emballage des médicaments de référence et du TEST

L'emballage des produits, se fait en respectant les bonnes pratiques de fabrication (**BPF**), en mentionnant : « produit destiné à l'étude de bioéquivalence ». Il est indispensable de documenter en détail l'identité du médicament administré à chaque sujet à chaque période.
(16)

4. Nombre de sujets

Afin de déterminer le nombre de sujets à inclure dans l'étude, il est important d'étudier les points suivants :

- La puissance statistique recherchée (minimum 80%)
 - Le pourcentage de perdus de vue ou de sujets exclus ou ceux qui arrêtent l'expérimentation, car ils ne seront pas remplacés.
 - Le rapport attendu du produit test au produit de référence compatible avec la bioéquivalence, l'innocuité et l'efficacité
 - Le coefficient de variation intra-sujet lié aux paramètres pharmacocinétiques primaires (Cmax et AUC)
 - L'intervalle de confiance à 90% autour du rapport des moyennes géométriques doit être situé dans les limites de la bioéquivalence (80% -125%) pour les paramètres primaires.
- ➔ Sur le modèle de l'Europe, les États-Unis, le Canada et les recommandations de l'OMS, le nombre de sujets évaluable dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12. (16)

5. Sélection des sujets :

Afin de détecter les différences entre les médicaments et réduire la variabilité non associée aux différences entre les produits, il est obligatoire de réaliser les études sur des volontaires sains sauf si le médicament peut nuire à la santé de ces individus.

Les critères d'inclusion et de non inclusion :

Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être précisés dans le protocole. De manière générale, la sélection des sujets se fait en respectant les caractéristiques suivantes : (16)

L'Age	Entre 18 et 55 ans
Le sexe	Les deux sexes sont acceptés. NB : Les femmes volontaires doivent utiliser un moyen de contraception efficace.
L'indice de masse corporelle	18,5 et 30 kg/m ²
L'état de santé général	Les antécédents médicaux, l'examen clinique et les analyses biologiques (NFS, bilan hépatique notamment transaminases (ALAT, ASAT), le bilan rénal (urée, créatinine), la glycémie à jeun, l'ionogramme sanguin et tout autre test considéré indispensable par l'investigateur pour justifier l'inclusion ou l'exclusion du sujet.
Le phénotypage et/ou génotypage	A étudier pour garantir la sécurité ou pour des raisons pharmacocinétiques
Les addictions	Prioritairement les sujets doivent être non-fumeurs et sans antécédents d'abus d'alcool ou de drogue.
Le consentement	Les sujets doivent être consentants et pouvoir donner leur acceptation sans contraintes (pas de sujet sous tutelle, mineurs ou faisant l'objet de mesure de protection, pas de sujet privé de liberté).

6. Conduite de l'étude

Il est important de standardiser les conditions de réalisation d'une étude de bioéquivalence, notamment l'alimentation et l'exercice physique, pour réduire la variabilité des facteurs impliqués autres que ceux du médicament test.

- L'heure d'administration des doses : indiquer précisément.
- Le médicament générique et de référence doivent être administrés avec un volume standardisé de liquide : **150 – 250 ml**.
- La consommation d'eau et de boissons est permise à volonté, à l'exception des cas suivants : **1** heure avant et **2** heures après l'administration des doses médicamenteuses, tout simplement parce que ceci peut influencer le passage gastrique des médicaments administrés par voie orale.
- Les sujets volontaires doivent également éviter la consommation de quelques aliments et boissons qui peuvent interagir avec le principe actif, tel que le jus de pamplemousse qui est un inhibiteur enzymatique capable d'entraîner un surdosage de la substance active avec apparition d'effets indésirables.

- Durant l'étude il est interdit de consommer d'autres médicaments concomitants et plantes médicinales, sauf si cette consommation est indispensable, il sera important d'étudier ses effets possibles sur l'études.
- Les études de bioéquivalence menées dans des conditions de jeûne : C'est la condition idéale qui permet de déceler les différences entre les formulations, ainsi les sujets doivent être à jeun depuis au moins **8** heures avant l'administration des doses, sauf justification contraire. (16)
- Les études de bioéquivalence menées dans des conditions de non jeûne : il est recommandé de suivre les indications figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (**RCP**) du médicament de référence concernant les composants alimentaires et le moment de l'administration du médicament.

Si ses informations ne sont pas détaillées dans le **RCP**, il est recommandé de prendre le médicament **30** minutes après la consommation d'un repas riche en graisses (50% de la teneur calorique du repas) et en calories (entre **180** et **1000** kcal). La teneur du repas en protéines, glucides et lipides doit être précise (en gramme et calories) et identique durant les deux périodes.

NB : *En outre, il existe des formes comme les formes à libération modifiée, les microémulsions et les dispersions solides qui nécessitent des études dans les deux conditions à jeun ou après un repas. Dans ce cas, il est acceptable.*

- Les études de bioéquivalence peuvent être réalisées en ouvert ou en simple aveugle si on veut minimiser les effets psychologiques de la prise du médicament de référence ou du médicament générique. Contrairement au bio analyste qui travaille en aveugle durant le dosage des échantillons de l'étude.
- la posture et activité physique : Il est important de normaliser la posture et l'activité physique, pour limiter les effets du débit sanguin et de la motilité gastro-intestinale qui peut influencer la biodisponibilité du principe actif. (16)

7. Les temps d'échantillonnage :

- Un nombre suffisant d'échantillons doit être prélevé pour expliquer correctement le profil cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps ($C = f(T)$).
- Nombre d'échantillon par sujet : ≥ 4 pendant la phase log-linéaire terminale.
- Durant l'échantillonnage il est important d'effectuer des prélèvements auprès de T_{max} pour déterminer une estimation fiable du pic d'exposition. Le programme de prélèvement doit être planifié de manière à ce qu'il n'atteigne pas C_{max} aux premiers points de la courbe $C = f(T)$.
- Dans les études de bioéquivalence à dose unique, la phase de prélèvement sanguin doit être suivie au moins après **5** demi-vies d'élimination.
- Pour une estimation fidèle de l'exposition au médicament : $[AUC(0-t)] \geq 80\% [AUC(0-\infty)]$ (l'air sous la courbe jusqu'à la dernière concentration relevée au temps T doit couvrir au moins **80%** de l'**AUC** transposée à temps infini)
- $[AUC(0-72h)]$ peut être utilisé comme alternative à $[AUC(0-\infty)]$ pour les formes à libération immédiate.
- Période d'épuration : **" 5 x $T_{1/2}$**
- L'intervalle entre les prélèvements consécutifs ne doit normalement pas dépasser une demi-vie.
- Pour les combinaisons à dose fixe (**CDF**) : le moment du prélèvement doit être choisi pour évaluer de manière adéquate les paramètres pharmacocinétiques de tous les principes actifs.
- Lorsqu'un dosage urinaire est requis, l'urine est recueillie pendant une période minimum de **5** demi-vies. Selon les normes d'échantillonnage du plasma, la collecte de l'urine ne se fait pas obligatoirement au-delà de **72** heures pour les formulations à libération immédiate. (16)

8. Définition des caractéristiques à étudier :

➤ Paramètres pharmacocinétiques :

Types d'études	Paramètres pharmacocinétique à étudier
L'étude de bioéquivalence à dose unique	<ul style="list-style-type: none"> - L'AUC (0-t), l'AUC(0-∞), la surface résiduelle, la C_{max}, le T_{max}, la demi-vie et la constante d'élimination terminale. - Lorsque la période d'échantillonnage est de 72h, l'évaluation de l'AUC (0-∞) et la surface résiduelle n'est pas obligatoire, on se limite à la déclaration de l'AUC (0-72h).
Lorsque la bioéquivalence d'un médicament administré à doses multiples toutes les τ h doit être réalisée à l'état d'équilibre (état stationnaire : steady state SS)	<ul style="list-style-type: none"> - L'AUC (0-τ), la C_{max}(SS), la C(τ) et la T_{max}(SS). - L'atteinte de l'état d'équilibre doit également être démontrée en analysant les concentrations mesurées 3 jours avant l'état d'équilibre à $t = 0$.
L'utilisation des données urinaires	<ul style="list-style-type: none"> - Ae(0-t) : l'excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant t - R_{max} : si nécessaire, c'est le taux maximal de l'excrétion urinaire.

➤ Substance active et ses métabolites :

L'étude de bioéquivalence repose sur l'évaluation des concentrations du principe actif (composé parent) puisque sa C_{max} est plus sensible, ce qui permet la détection des différences d'absorption entre les formulations.

Ceci est aussi valable pour les prodrogues inactives. En outre, lorsque ces prodrogues se trouvent en faibles concentrations, la démonstration de la bioéquivalence avec le principe actif est difficile et remplacée par l'évaluation du principal métabolite actif, à condition que ce dernier reflète l'exposition au principe actif et que la formation de ce métabolite est insaturable aux doses thérapeutiques.

Pour les énantiomères, les analytes évalués doivent être appropriés selon les caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques des isomères et de la réversibilité potentielle de la conversion. (16)

➤ **Substances endogènes :**

Pour les substances endogènes, l'estimation des paramètres pharmacocinétiques est basée sur la correction de base soustractive standard, ceci est réalisé par la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou par la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène sans administration du médicament, de façon que les paramètres mesurés se réfèrent seulement aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement.

Les prélèvements doivent permettre la caractérisation du profil de référence endogène de chaque individu au cours de chaque période.

La base de référence est établie à partir de **2 à 3** échantillons prélevés avant l'administration des médicaments (à titre d'exemple, **2** heures avant l'administration, **1** heure, puis au temps **0**). Parfois un prélèvement périodique d'échantillons un jour ou deux avant l'administration peut être nécessaire pour tenir compte des fluctuations du niveau de référence qui résultent des rythmes circadiens. (16)

➤ **L'utilisation des données urinaires :**

L'étude de l'exposition au principe actif par mesure du profil de concentration plasmatique peut être remplacée par l'utilisation des données urinaires ($A_e(0-t)$, R_{max}) dans le cas où la mesure n'est pas fiable (après justification et présentation des données qui prouvent que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique. (16)

9. Description de la méthodologie bioanalytique :

- La méthode analytique utilisée doit être parfaitement documentée et validée par l'utilisation des échantillons de contrôle qualité pour chaque série d'analyse.
- La validation bioanalytique est la démonstration que les résultats attendus sont effectivement atteints en utilisant n'importe quelle méthode bioanalytique.
- Le but de la validation des méthodes bioanalytiques est de démontrer qu'elles conviennent à l'usage auquel elles sont destinées.
- La limite inférieure de quantification : minimum **5% (1/20)** de C_{max} .

- La limite supérieure de quantification : **120%** de C_{max} ou plus, si ce n'est pas le cas on procède à une dilution.

- Afin que les résultats soient acceptables et fiables, la méthode bioanalytique doit respecter les points suivants : Sélectivité, Spécificité, Effet de matrice, Exactitude et Fidélité, Effet mémoire, Limite inférieure de quantification, Intégrité de la dilution et Stabilité.

Le protocole de la méthode doit contenir les conditions de ré-analyse des échantillons, notamment une nouvelle analyse pour une cause pharmacocinétique est inacceptable.

L'analyse des échantillons est réalisée en aveugle et par sujet.

L'analyse pharmacocinétique et statistique des résultats ne peut pas être lancée avant la fin de la bioanalyse.

L'analyse doit être effectuée sujet par sujet sans préarrangement des échantillons en fonction de leur concentration potentielle.

Des ré-analyses aléatoires (**ISR**) doivent être analysés et constituent près de **7.5%** de tous les échantillons avec un minimum de **100** échantillons. (16)

10. Limites d'acceptation :

L'analyse statistique doit être effectuée à l'aide des données pharmacocinétiques recueillies pour toutes les substances actives. L'intervalle de confiance à **90 %** du rapport (test/référence) pour toutes les substances actives doit se situer dans la plage acceptable.

Pour l'étude de la bioéquivalence à dose unique : l'intervalle de confiance à **90 %** pour le rapport du médicament testé et du médicament de référence doit se situer dans l'intervalle d'acceptation de **80,00 %** à **125,00 %**. Dans l'intervalle d'acceptation, la limite inférieure doit être $\geq 80,00 \%$, et la limite supérieure doit être $\leq 125,00 \%$ si arrondie à deux décimales, et la limite supérieure doit être $\leq 125,00 \%$ si arrondie à deux décimales.

Cette limite d'acceptation varie avec les cas suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'**AUC** et la C_{max} doit être rétréci entre **90,00%** et **111,11%**.

- Médicaments très variables : L'extension de l'intervalle d'acceptation de la **C_{max}** est définie en fonction de la variabilité intra-sujet constatée. Pour cette raison l'étude de bioéquivalence doit être réalisée en design répété, avec justification que la variabilité intra-individuelle de C_{max} du médicament de référence dans l'étude est supérieure (>) à **30%**.

En pareille circonstance, l'intervalle d'acceptation de C_{max} peut être étendu selon le coefficient de variation (CV) intra-sujet et la variance résiduelle. (16)

11. Analyse statistique :

La bioéquivalence est évaluée avec un intervalle de confiance (**IC**) de **90%** pour le rapport des moyennes géométriques (test/référence) des paramètres étudiés. Cette technique semblable à **2** tests unilatéraux avec une hypothèse nulle (de bio-inéquivalence) de **5%**.

Les analyses statistiques doivent prendre en considération les sources de variation qui peuvent affecter la variabilité des résultats. Une transformation logarithmique des données reste nécessaire avant leurs analyses.

Les paramètres pharmacocinétiques mesurés doivent être analysés à l'aide du test **ANOVA** (analyse de la variance). Le modèle d'analyse ANOVA doit être inclus dans le rapport et pré-specified dans le protocole.

Le modèle ANOVA comprend : la séquence, les sujets associés à la séquence, la période et la formulation.

Le modèle ANOVA permet d'obtenir l'intervalle de confiance des différences entre les formulations à l'échelle logarithmique en s'appuyant sur la variance résiduelle. Ensuite cet intervalle sera transformé pour obtenir l'intervalle de confiance souhaité pour le rapport sur l'échelle originale. Les tests non paramétriques (comme le test de Wilcoxon-Mann-Whitney) sont inacceptables.

En ce qui concerne **T_{max}** et **t_{1/2}**, l'analyse n'est pas obligatoire et les tests non paramétriques doivent être préférés. Pourtant, si la libération rapide est considérée comme cliniquement pertinente et importante pour le début de l'action ou en relation avec les événements indésirables, il ne devrait pas y avoir de différence significative entre le **T_{max}** et sa variabilité entre le médicament testé et le médicament de référence. (16)

12. Evaluation :

» *Traitement des données des sujets :*

Théoriquement, l'analyse statistique concerne tous les sujets qui ont participé à l'étude.

Cependant, les sujets qui ont participé à des essais croisés et qui n'ont pas fourni des résultats évaluables doivent être exclus.

Les résultats de tous les sujets doivent être analysés de la même manière. Un protocole incluant des sujets qui ont remplacés d'autres individus sera jugé inacceptable.

Toutes les données doivent être rapportées pour tous les sujets, y compris les sujets incomplets ou rejetés.

» *Motifs d'exclusion :*

Pour bien évaluer les résultats d'une étude randomisée, tous les sujets doivent être traités de la même façon pour n'importe quel traitement.

C'est ainsi que pour exclure un sujet de l'analyse statistique, la décision doit être prise avant le début de la bioanalyse, et les motifs d'exclusion doivent être clairement détaillés dans le protocole de l'étude et notés dans le cahier d'observation.

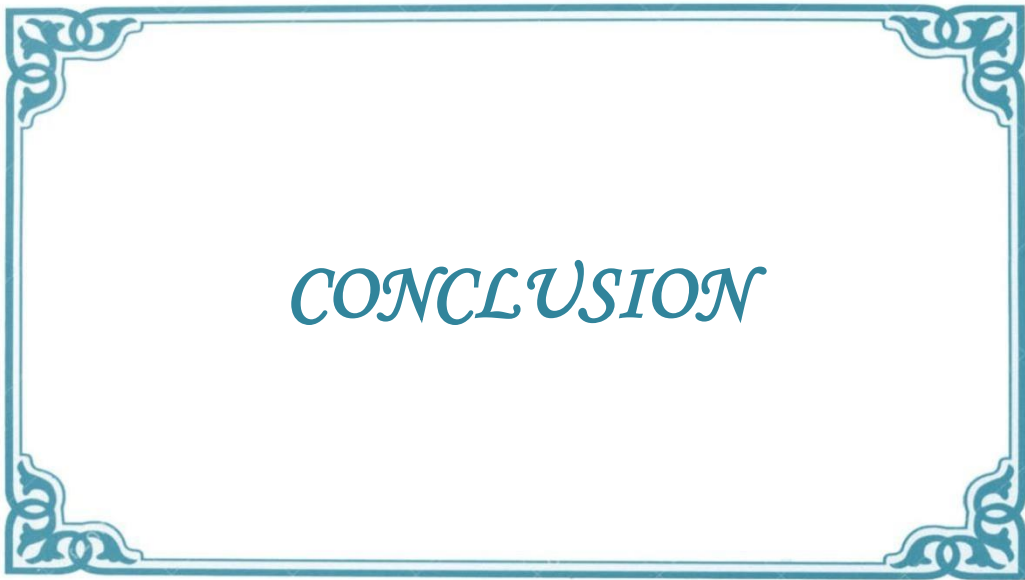
Comme motifs d'exclusion, on note, les vomissements et les diarrhées qui peuvent perturber le profil de concentration plasmatique en fonction du temps. Par contre une exclusion basée sur des raisons pharmacocinétiques ou une analyse statistique seulement, sera non acceptée, car il est impossible de différencier les effets de la formulation et les autres effets qui influencent la pharmacocinétique.

Il existe des exceptions à cette règle :

- 1) Sujets dont les concentrations sont non mesurables ($AUC < 5\%$ de l' AUC moyenne du médicament de référence) ou très faibles.
- 2) Sujets dont les concentrations à $t=0$ sont non nulles $> 5\%$ de la C_{max} (ils sont exclus du calcul de la bioéquivalence).
- 3) L' $AUC(0-t)$ doit couvrir au minimum **80 %** de l' $AUC(0-\infty)$. Lorsque l' $ASC(0-t)$ couvre moins de **80 %** de l' $ASC(0-\infty)$, les sujets ne doivent pas être écartés de l'analyse statistique, par contre si ce pourcentage est inférieur à **80 %** dans plus de **20 %** des

observations, la validité de l'étude reste à discuter. Ceci n'est pas applicable pour les périodes d'échantillonnage de **72** heures ou plus et si l'AUC (**0-72h**) est utilisée à la place de l'AUC (0-t).

- 4) L'ASC (0-t) doit couvrir au moins **80 %** de l'ASC (0-∞). Lorsque l'ASC (0-t) couvre moins de **80 %** de l'ASC (0-∞), les sujets ne doivent pas être écartés de l'analyse statistique, mais si le pourcentage est inférieur à **80 %** dans plus de **20 %** des observations, la validité de l'étude reste à discuter. Ceci n'est pas applicable pour les périodes d'échantillonnage de **72** heures ou plus et si l'AUC (**0-72h**) est utilisée au lieu de l'AUC (0-t). (16)



Dans ce travail, la réglementation marocaine sur les études de bioéquivalence a été présentée et évaluée, elle a connu un essor considérable consolidant la politique de santé du pays et de son industrie pharmaceutique tout en respectant les normes et recommandations internationales de l’OMS.

Le 25 septembre 2015, le ministère marocain de la santé a approuvé l'ouverture du premier centre marocain, dédié aux études de bioéquivalence des médicaments génériques, au sein du Centre Hospitalier Universitaire Cheikh Zaid à Rabat. La réalisation de ces études de bioéquivalence au Maroc présente un avantage majeur pour les industriels marocains, ils peuvent suivre directement l'avancement des différentes étapes de l'étude. De plus, le coût de ces études est 20% moins cher qu'à l'étranger, notamment en Jordanie et Inde.

Enfin, la pandémie mondiale de COVID-19 a remodelé les cartes de nos priorités en matière de politiques publiques, à commencer par la santé. Cette crise a accéléré la nécessité de transformer notre système de santé et a montré l'importance des médicaments génériques, qui représentent plus de 75% des médicaments de spécialité utilisés. En règle générale, leurs prix de vente sont inférieurs à celui des médicaments princeps, ce qui permet de réduire les dépenses de santé, de faciliter l'accès aux soins pour les citoyens économiquement défavorisés, ainsi ils permettent d'équilibrer les comptes des régimes d'assurance maladie.

(71)



Résumé

Titre : La bioéquivalence : quelles exigences techniques et réglementaires ?

Auteur : Boudhim Nassim.

Rapporteur : Badre Eddine Lmimouni.

Mots-clés : médicament générique, bioéquivalence, équivalence thérapeutique.

De nos jours, la pression économique sur le système de santé est à son paroxysme. À titre de preuve, le gouvernement marocain s'acharne d'élaborer des systèmes de régulation des prix des médicaments à n'importe quelle occasion. C'est dans ce climat économique que les médicaments génériques font leur apparition dans nos habitudes de santé.

Les génériques sont moins chers que les médicaments princeps car ils ne nécessitent pas d'investissement dans la recherche clinique, ce qui entraîne une augmentation pertinente de leur production et de leur utilisation.

En revanche, les médicaments génériques doivent répondre aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que les médicaments princeps. Aussi ils doivent être thérapeutiquement équivalents et interchangeables avec ces derniers.

Dans une première partie, la thèse se concentre à définir quelques notions de bases concernant le médicament générique, la biodisponibilité, la bioéquivalence ainsi que les médicaments biosimilaires.

La deuxième partie de cette recherche, expose l'évolution du marché du médicament générique au niveau national et mondial avant la dernière pandémie de COVID-19 qui a démontré que la présence d'une structure industrielle nationale, prête à commercialiser des produits de base de haute qualité à des prix raisonnables est primordiale.

La troisième et dernière partie de ce travail est consacrée aux principes essentiels à prendre en compte dans l'établissement de la bioéquivalence des médicaments génériques au Maroc, dans un premier temps nous analysons l'arsenal juridique marocain concernant les médicaments génériques. Dans un second temps, nous avons ressorti les exigences relatives à la conception, la conduite et l'évaluation des études de bioéquivalence, ainsi que les cas de dispense et d'exigence de ces études.

Abstract

Title : Bioequivalence: what technical and regulatory requirements?

Author : Boudhim Nassim.

Rapporteur : Badre Eddine Lmimouni.

Keywords : generic drug, bioequivalence, therapeutic equivalence.

Nowadays, the economic pressure on the health system is at its peak. As a proof, the Moroccan government is working hard to develop systems to regulate the prices of drugs at any opportunity. It is in this economic climate that generic drugs are making their appearance in our health habits.

Generics are cheaper than originator drugs because they do not require investment in clinical research, which leads to a relevant increase in their production and use.

On the other hand, generic drugs must meet the same standards of quality, efficacy and safety as originator drugs. They must also be therapeutically equivalent and interchangeable with the latter.

In a first part, the thesis focuses on defining some basic notions concerning generic drugs, bioavailability, bioequivalence and biosimilar drugs.

The second part of this research, exposes the evolution of the generic drug market at the national and global level before the last pandemic of COVID-19, which demonstrated that the presence of a national industrial structure, ready to commercialize high quality basic products at reasonable prices is paramount.

The third and last part of this work is devoted to the essential principles to be taken into account in the establishment of the bioequivalence of generic drugs in Morocco, in a first step we analyze the Moroccan legal arsenal concerning generic drugs. In a second step, we have highlighted the requirements for the design, conduct and evaluation of bioequivalence studies, as well as the cases of exemption and requirement of these studies.

ملخص

العنوان: التكافؤ الحيوي: ما هي المتطلبات التقنية والتنظيمية؟

الكاتب: بودحيم نسيم.

المؤطر: بدر الدين لميموني.

الكلمات المفتاحية: الأدوية الجنيسة، التكافؤ الحيوي، التكافؤ العلاجي.

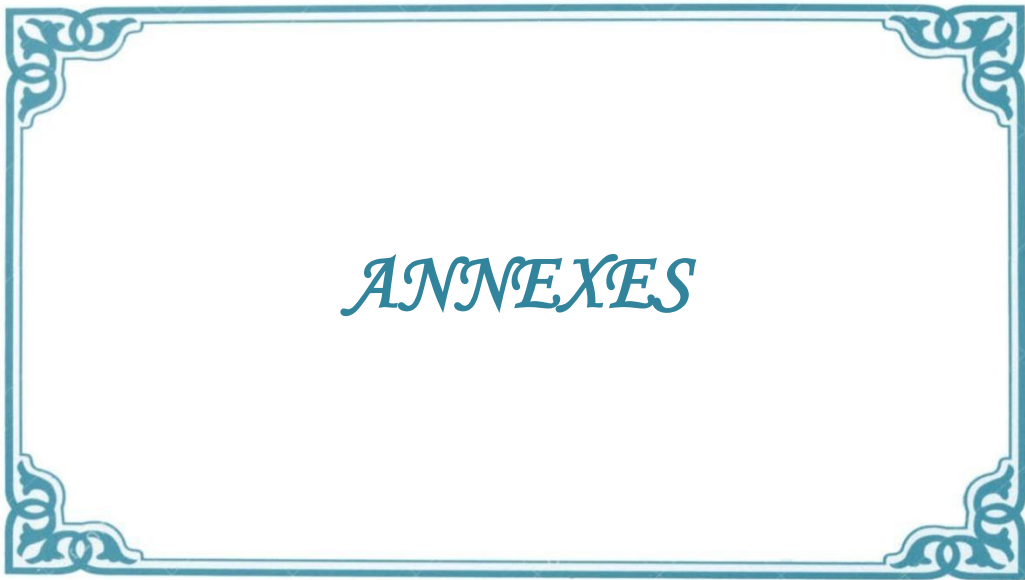
في الأونة الاخيرة، بلغ الضغط على النظام الصحي ذروته. كدليل على ذلك، تستمر الحكومة المغربية في تطوير أنظمة لتخفيض أسعار الأدوية. في خضم هذا المناخ الاقتصادي، أضحت الأدوية الجنيسة حاضرة بقوة في العادات الصحية للمواطن المغربي.

تعتبر الأدوية الجنيسة أقل تكلفة من الأدوية الرئيسية، نظرا لكونها لا تتطلب استثمارات ضخمة في الأبحاث السريرية، مما يؤدي إلى ارتفاع إنتاجها واستخدامها. غير أنه من الضروري أن تحترم الأدوية الجنيسة نفس معايير الجودة والفعالية والسلامة مثل الأدوية الرئيسية، بالإضافة إلى كونها مكافئة علاجيا وقابلة لتبادل مع هذه الأخيرة.

في الجزء الأول، تركز الأطروحة على تحديد بعض المفاهيم الأساسية المتعلقة بالأدوية الجنيسة، والتوافر البيولوجي، والتكافؤ البيولوجي، وكذا الأدوية الحيوية.

أما الجزء الثاني من هذا البحث، فيكشف عن مؤشرات تطور سوق الأدوية الجنيسة على المستويين الوطني والعالمي قبل جائحة كورونا، التي أثبتت أهمية وجود هيكل صناعي وطني جاهز لتسويق الأدوية الأساسية ذات جودة عالية وبسعر معقول.

الجزء الثالث والأخير من هذا العمل، مكرس للمبادئ الأساسية التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند دراسة التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة بالمغرب. في البداية نقوم بتحليل الترسانة القانونية المغربية المتعلقة بالأدوية الجنيسة، ثم نسلط الضوء بعدها على المتطلبات المتعلقة بتصميم وإجراء وتقييم دراسات التكافؤ الحيوي، بالإضافة إلى حالات إعفاء وإجبار شركات الأدوية القيام بهذه الدراسات.



ANNEXE 1: Projet d'Arrêté du ministère de la santé fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques

1333, 16

<p>Royaume du Maroc</p>	<p>Arrêté du ministre de la santé n° du (.....) fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et les conditions de dispenses des études de bioéquivalence in vivo des médicaments génériques</p>
<p>Ministère de la Santé</p>	<p>Le Ministre de la Santé</p>
<p>Le Ministre de la Santé El Houssaine LOUARDI</p>	<p>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 ;</p>
<p>Visa : Le Secrétaire Général du Gouvernement</p>	<p>Vu le décret n° du (.....) modifiant et complétant le décret n° 2-12-198 du 21 regeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques,</p>
	<p style="text-align: center;">Arrête :</p> <p style="text-align: center;">Section I :</p> <p style="text-align: center;">Conditions de réalisation des études de bioéquivalence</p> <p style="text-align: center;">Chapitre Premier</p> <p style="text-align: center;"><i>Conception de l'étude</i></p> <p>Article Premier : Le nombre d'études et la conception de l'étude dépendent des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, de ses caractéristiques pharmacocinétiques et de sa proportionnalité dans la composition, et doivent être justifiés en conséquence.</p> <p>Article 2 : Si deux formulations sont comparées, une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, en deux séquences est recommandée.</p> <p>Les périodes de traitement doivent être séparées par une période d'épuration (Wash out) suffisante pour assurer que les concentrations de médicaments sont en dessous de la limite inférieure de la quantification bioanalytique chez tous les sujets au début de la deuxième période. Dans ce cas, au moins 5 demi-vies ($t_{1/2}$) terminales d'élimination sont nécessaires pour atteindre cet objectif.</p> <p>Dans certaines circonstances, à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, d'autres modèles bien établis pourraient être considérés :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Conception en parallèle pour des principes actifs ayant des demi-vies très longues ;▪ Conception répliquée pour des principes actifs ayant des caractéristiques pharmacocinétiques très variables. <p>La réalisation d'une étude à doses multiples chez des patients est acceptable si une étude à dose unique ne peut pas être réalisée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance, ou si une étude à dose unique n'est pas possible chez les patients.</p>

Chapitre II *Critères de choix des sujets*

Article 3 : Le nombre de sujets à inclure dans l'étude de bioéquivalence doit être fondé sur un calcul de la taille appropriée de l'échantillon.

Le nombre de sujets évaluables dans une étude de bioéquivalence ne doit pas être inférieur à 12.

Article 4 : Pour réduire la variabilité non liée à des différences entre les produits, les études de bioéquivalence doivent être effectuées chez des volontaires sains à moins que le médicament présente des problèmes de sécurité qui rend son utilisation chez ces volontaires sains non éthique.

Article 5 : Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être clairement énoncés dans le protocole. Les sujets doivent être âgés de 18 ans à 55 ans et avoir de préférence un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 30 kg/m².

Les sujets doivent être examinés en se basant sur les antécédents médicaux, les examens physiques et les analyses biologiques.

Les Sujets pourraient appartenir aux deux sexes, mais le risque pour les femmes en âge de procréer doit être envisagé. Les sujets doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents connus d'abus d'alcool ou de drogue.

Le phénotypage et/ou génotypage des sujets peuvent être étudiés pour des raisons de sécurité ou des raisons pharmacocinétiques.

Article 6 : Dans les études de conception en parallèle, les groupes de traitement (référence et générique) doivent être comparables en prenant en compte toutes les variables connues qui peuvent affecter la pharmacocinétique de la substance active tel que l'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme, l'état métabolique. Il s'agit d'une condition préalable essentielle pour la validité des résultats de ces études.

Si le principe actif étudié est connu pour avoir des effets néfastes, des effets pharmacologiques ou des risques considérés comme inacceptables pour les volontaires sains, il est nécessaire d'inclure des patients au lieu des volontaires sains, avec des précautions et des supervisions appropriées.

Chapitre III *Conduite de l'étude*

Article 7 : Les conditions de l'étude doivent être normalisées afin de minimiser la variabilité de tous les facteurs qui interviennent à l'exception de ceux relatifs aux produits testés. Par conséquent, il est recommandé de normaliser le régime alimentaire, l'apport hydrique et l'exercice physique.

Le moment de la journée pour l'alimentation doit être précisé. Les sujets doivent être à jeûn pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf exception justifiée.

Article 8 : L'apport hydrique peut influencer le passage gastrique des formes pharmaceutiques administrées par voie orale, les médicaments (référence et générique) doivent être administrés avec un volume normalisé d'eau (150 ml à 250 ml).

Article 9 : Si l'étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, aucune nourriture n'est permise dans un délai minimal calculé en fonction des paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Les repas pris après la prise du médicament doivent être normalisés en ce qui concerne la composition et la durée d'administration pendant une période de temps adéquate.

Dans le cas où l'étude doit être réalisée après repas, le moment de l'administration du médicament par rapport à l'apport alimentaire doit suivre les recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.

Article 10 : Les sujets doivent s'abstenir de nourriture et de boissons qui peuvent interagir avec la circulation sanguine, les fonctions digestive, hépatique ou rénale (tel que des boissons alcoolisées ou certains jus de fruits comme le jus de pamplemousse) pendant une période adéquate avant et pendant l'étude.

Article 11 : Les sujets ne doivent pas prendre tout autre médicament concomitant (y compris les remèdes à base de plantes) pour une période appropriée, avant et pendant l'étude. Les contraceptifs sont toutefois autorisés.

Dans le cas où un traitement concomitant est inévitable et un sujet a pris d'autres médicaments (même une seule prise), par exemple pour traiter des événements indésirables tels que des maux de tête, cette prise doit être signalée (en précisant la dose et la durée d'administration) et les effets possibles sur les résultats de l'étude doivent être abordés et discutés.

Dans de rares cas, l'utilisation d'une médication concomitante est nécessaire pour tous les sujets pour des raisons de sécurité ou de tolérance telle que les antagonistes opioïdes ou les antiémétiques. Dans ce cas, le risque d'une interaction médicamenteuse potentielle ou des interférences bioanalytiques qui peuvent influencer les résultats doivent être abordés et discutés.

Chapitre IV

Les temps d'échantillonnage

Article 12 : Un nombre suffisant d'échantillons, pour bien décrire le profil cinétique de la concentration plasmatique en fonction du temps [$C = f(T)$], doit être recueilli.

Le programme d'échantillonnage doit comprendre un échantillonnage fréquent aux alentours du T_{max} (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max}) pour avoir une estimation fiable de l'exposition maximale.

Le programme d'échantillonnage doit être prévu pour éviter d'atteindre la C_{max} dans les premiers points de la courbe $C = f(T)$.

Article 13 : Le programme d'échantillonnage doit couvrir une grande partie de la courbe $C = f(T)$ pour fournir une estimation fiable de l'exposition au médicament, qui n'est atteinte que si l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps t [$AUC_{(0-t)}$] couvre au moins 80% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [$AUC_{(0-\infty)}$].

Au moins trois à quatre échantillons sont nécessaires pendant la phase log-linéaire terminale afin d'estimer de manière fiable la constante de la vitesse terminale d'élimination, qui est nécessaire pour une estimation fiable de l' $AUC_{(0-\infty)}$.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à $T=72h$ [$AUC_{(0-72h)}$] peut être utilisé comme alternative à l' $AUC_{(0-t)}$ pour la comparaison de l'étendue d'exposition de la phase d'absorption couverte jusqu'à 72h pour des formulations à libération immédiate. Dans ce cas, une période d'échantillonnage de plus de 72h n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, indépendamment de la demi-vie du médicament.

Article 14 : Si l'urine est utilisée comme liquide de prélèvement biologique, l'urine doit normalement être collectée pendant une durée minimale égale à trois fois la demi-vie de l'élimination terminale.

Toutefois, conformément aux recommandations sur l'échantillonnage du plasma, l'urine n'a pas besoin d'être collectée pendant plus de 72h pour les formulations à libération immédiate. Si le taux d'excrétion est à déterminer, les intervalles de collecte doivent être aussi courts que possible pendant la phase d'absorption.

Chapitre V

Conditions à Jeûn ou après prise d'un repas standard

Article 15 : En général, une étude de bioéquivalence doit être réalisée à jeun, car cela est considéré comme la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les deux formulations (référence et générique).

Pour les médicaments où le RCP du médicament de référence recommande une prise à jeun ou indépendamment de l'apport alimentaire, l'étude de bioéquivalence doit donc être effectuée à jeun.

Si le RCP du médicament de référence recommande la prise du médicament après repas, l'étude de bioéquivalence doit généralement être réalisée après la prise d'un repas standard.

Article 16 : Dans les études de bioéquivalence réalisées après repas, la composition du repas est recommandé être en concordance avec les spécifications du RCP du médicament de référence.

Si aucune recommandation spécifique n'est mentionnée dans le RCP du médicament de référence, le repas doit être un repas riche en graisses (environ 50% de la teneur totale en calories du repas) et à haute teneur en calories (environ 800 à 1000 kcal). Ce repas test devrait tirer environ 150, 250 et 500-600 kcal provenant respectivement des protéines, des glucides et des lipides.

La composition du repas doit être décrite en teneur en protéines, glucides et matières grasses [indiquée en grammes, en calories et en teneur en calories relative (%)].

Chapitre VI

Paramètres pharmacocinétiques d'investigation

Article 17 : Le temps réel de l'échantillonnage doit être utilisé dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

Dans les études de bioéquivalence à dose unique, l'AUC_(0-t), l'AUC_(0-∞), l'aire résiduelle, la C_{max}, le T_{max} et le t_{1/2} devraient être déterminés.

Dans les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate à doses répétées, l'AUC_(0-t) [aire sous la courbe de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre (SS: steady state)], C_{max,ss} [concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre], et T_{max,ss} [temps nécessaire pour atteindre C_{max,ss}] doivent être déterminés.

Lors de l'utilisation des données urinaires, Ae_(0-t) [excrétion urinaire cumulée d'un médicament inchangé par rapport à l'administration jusqu'à l'instant t] et, le cas échéant, R_{max} [taux maximal de l'excrétion urinaire] doivent être déterminés.

Les méthodes non compartimentales doivent être utilisés pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques dans les études de bioéquivalence. L'utilisation de méthodes compartimentales pour l'estimation de ces paramètres n'est pas acceptable.

Chapitre VII Le composé d'origine ou ses métabolites

Article 18 : L'évaluation de la bioéquivalence devrait être basée sur la mesure des concentrations du composé parent (principe actif).

Pour les Prodrogues inactives, la démonstration de la bioéquivalence pour le composé parent (principe actif) est recommandée. Le métabolite actif n'a pas besoin d'être mesuré.

Pour certains Prodrogues ayant de faibles concentrations plasmatiques et rapidement métabolisés, l'étude de bioéquivalence avec le composé parent est difficile à démontrer. Dans cette situation, il est acceptable de démontrer la bioéquivalence avec le principal métabolite actif sans mesure de la molécule mère, sous réserve de présenter toutes les données disponibles justifiant que l'exposition au métabolite reflétera celle du principe actif et que la formation de ce métabolite n'est pas saturée aux doses thérapeutiques.

Chapitre VIII *Utilisation des données urinaires*

Article 19 : L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme substitut aux concentrations plasmatiques peut être acceptable pour déterminer le degré d'exposition dans le cas où il est impossible de mesurer de manière fiable le profil plasmatique de la $C=f(t)$ du principe actif.

L'utilisation de données urinaires doit être soigneusement justifiée si elles sont utilisées pour estimer le pic de l'exposition.

Si la C_{max} plasmatique peut être déterminée d'une manière fiable, celle-ci devrait être combinée avec les données urinaires afin de déterminer l'ampleur de l'exposition pour évaluer la bioéquivalence.

Lors de l'utilisation des données urinaires, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter toutes les données disponibles justifiant que l'excrétion urinaire reflète l'exposition plasmatique.

Chapitre IX *Substances endogènes*

Article 20 : Si la substance étudiée est endogène, le calcul des paramètres pharmacocinétiques doit être effectué en utilisant la correction de base soustractive standard (soit la soustraction de la moyenne des concentrations endogènes individuelles ou la soustraction des AUC individuelles relatives à la substance endogène), de sorte que les paramètres pharmacocinétiques calculés se réfèrent uniquement aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement.

Chapitre X *Méthode bioanalytique*

Article 21 : Les méthodes bioanalytiques utilisées doivent être bien caractérisées, entièrement validées et documentées pour obtenir des résultats fiables qui peuvent être interprétés convenablement.

La validation de la méthode doit être effectuée en utilisant des échantillons de matrice biologique avec calcul du rendement d'extraction.

Article 22 : Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui sont essentielles pour assurer l'acceptabilité de la performance et de la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes :

- La sélectivité,
- La limite inférieure de quantification,
- La fonction de réponse (performance de la courbe de calibration),
- L'exactitude,
- La précision, et
- La stabilité.

Article 23 : Une Ré-analyse des échantillons de l'étude doit être prédéfini dans la procédure de bioanalyse avant le démarrage réel de l'analyse des échantillons. La ré-analyse des échantillons soumis pour une raison pharmacocinétique n'est pas acceptable.

Chapitre XI *Limites d'acceptation*

Article 24 : la limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est en générale de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales.

Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré (90,00% à 111,11%).
Si la C_{max} est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90,00 à 111,11%.
- Médicaments très variables : L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra-individuelle constatée. Pour cela l'étude de bioéquivalence doit être menée en design répété, avec démonstration que la variabilité intra-individuelle de C_{max} du princeps dans l'étude est supérieure (>) à 30%.
Dans ce cas, l'intervalle d'acceptation de C_{max} peut être élargi à un maximum de 69,84 à 143,19%.
La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra-individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00%, indépendamment de la variabilité.

Chapitre XII *Analyse statistique*

Article 25 : L'évaluation de la bioéquivalence est faite à un intervalle de confiance (IC) de 90% pour le rapport des moyennes géométriques (générique/référence) des paramètres considérés, avec l'hypothèse nulle de bio-inéquivalence au niveau de significativité de 5%.

Le modèle précis qui peut être utilisé pour l'analyse doit être pré-spécifié dans le protocole.

L'analyse statistique doit tenir compte des sources de variation qui peuvent avoir un effet sur la variabilité des résultats.

Les données doivent être transformées avant leur analyse à l'aide d'une transformation logarithmique.

Article 26 : Les paramètres pharmacocinétiques considérés doivent être analysés à l'aide du test ANOVA (analyse de variance), sauf pour le T_{max} (temps nécessaire pour atteindre C_{max}) et le $t_{1/2}$ (temps de demi-vie plasmatique) qui doivent être analysés par un test non paramétrique tel que le test de Wilcoxon.

Les termes qui doivent être utilisés dans le modèle ANOVA sont généralement : la séquence, les sujets associés aux séquences, la période et la formulation.

Chapitre XIII *Rapport d'étude de bioéquivalence*

Article 27 : Le rapport de l'étude de bioéquivalence doit comporter une documentation complète incluant le protocole, la conduite et l'évaluation. Il doit être rédigé conformément au présent arrêté et être signé par l'investigateur principal.

Les noms et les affiliations des investigateurs, le site de l'étude et la période de réalisation de l'étude doivent être indiquées. Les certificats d'audits, si disponibles, doivent être inclus dans le rapport.

Article 28 : Le rapport de l'étude doit inclure la preuve que le choix du médicament de référence est conforme aux articles 1 et 7 du décret n° relatif à la Bioéquivalence des médicaments génériques. Cela devrait inclure le nom de la spécialité de référence, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le nom du fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat.

Le nom et la composition du produit générique utilisé dans l'étude devraient être fournis. Le numéro et la taille du lot, les dates de fabrication et de péremption doivent être précisées.

Les bulletins d'analyse des lots (référence et générique) réalisés par le demandeur d'AMM et qui sont utilisés dans l'étude de bioéquivalence, doivent être annexés au rapport de cette étude.

Article 29 : Les concentrations, les données pharmacocinétiques et les analyses statistiques doivent être présentés en détails.

Des données suffisamment détaillées pour permettre la vérification des paramètres pharmacocinétiques et de l'analyse statistique, tel que des données sur les temps réels de prélèvement sanguin, les concentrations du principe actif, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sujet dans chaque période et le schéma de randomisation, doivent être fournis dans un format électronique approprié (fichiers Word ou Excel).

Article 30 : Le rapport de validation de la méthode bioanalytique doit être inclus dans le module 5.

Les Profils de dissolution comparatifs doivent être fournis. Dans le cas où les résultats de la dissolution comparative in vitro ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, les résultats de l'étude de bioéquivalence sont pris en compte. Cependant, les raisons possibles de l'écart doivent être adressées et justifiées.

Section II

Dispenses des études de bioéquivalence in vivo

Chapitre premier

Dispenses des études de bioéquivalence basées sur les formes pharmaceutiques

Article 31 : En application des dispositions de l'article 5 du décret N°... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, 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 à reconstituer sous forme de solution aqueuse se présentant en poudre ou en comprimé effervescent ;

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 la référence approuvée, 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.

Article 32 : 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 générique que pour le médicament de référence.

Chapitre II :

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

Article 33 : En application des dispositions de l'article 5 du décret N°.... relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques, sont dispensés des études de bioéquivalence, les différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même site, lorsque :

- La composition qualitative des différents dosages est la même,
 - ✓ 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 des 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(s) dosage(s) inclus(s) 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) des principes actifs

Article 34 : 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 princeps doit être similaire pour chaque dosage compte tenu des exigences spécifiques citées dans l'article 38 ci-après.

Article 35 : Pour l'application des exigences de l'article 34 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.

S'il est dans l'incapacité de fournir ces données de la littérature, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit démontrer la solubilité et la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) conformément aux exigences mentionnées au niveau des articles 36 et 37 ci-après.

Article 36 : L'étude de la solubilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite en respectant les exigences suivantes :

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

Article 37 : L'étude de la perméabilité du(es) principe(s) actif(s) doit être faite 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 étude de biodisponibilité absolue ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vivo chez l'animal ;
- Une étude de la perfusion intestinale in vitro sur des lignées cellulaires Caco2, ou d'autres lignées cellulaires appropriées, validées. Cette dernière méthode est valable uniquement pour les principes actifs passivement transportés.

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.

Article 38 : l'étude de la dissolution comparative entre le générique et le 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 ;
- Milieux 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 ;
- Répétitions : au moins 12 unités par dosage et par pH ;

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

Les résultats 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.

Article 39 : 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 si tous principes actifs appartiennent aux classes I ou III du système de classification biopharmaceutique et si les excipients répondent aux conditions énoncées dans l'article 34 ci-dessus. Sinon l'étude de bioéquivalence in vivo est nécessaire.

Article 40 : 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.

Article 41 : Le rapport d'étude d'une dispense des études de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) des principes actifs doit obligatoirement comporter une évaluation du risque (sécurité et efficacité) d'une décision incorrecte de dispense en termes de santé publique et les risques pour les patients individuels.

Chapitre IV :

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

Article 42 : La corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) est 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).

Article 43 : Les études de la bioéquivalence peuvent être remplacées par des 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).

Rabat, le (.....)
Le Ministre de la Santé

Le Ministre de la Santé
El Houssaine LOUARDI

ANNEXE 2 : Le décret n°2.17.429 du Jourmada al Akhir 1440 (01 Mars 2019) relatif à la

bioéquivalence des médicaments génériques modifiant et complétant le décret n°2-12-198 du 21 reheb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques

522

BULLETIN OFFICIEL

N° 6762 – 14 reheb 1440 (21-3-2019)

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 reheb 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 reheb 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 reheb 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±1°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 ± 1°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 ± 1°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).

Décret n° 2-19-109 du 28 jourmada II 1440 (6 mars 2019) modifiant et complétant le décret n° 2-09-684 du 30 rabii I 1431 (17 mars 2010) portant création de la zone franche d'exportation de Betoja.

LE CHEF DU GOUVERNEMENT,

Vu la loi n° 19-94 relative aux zones franches d'exportation promulguée par le dahir n° 1-95-1 du 24 chaabane 1415 (26 janvier 1995), notamment ses articles 2 et 3 ;

Vu la loi n° 15-02 relative aux ports et portant la création de l'Agence nationale des ports et de la société d'exploitation des ports, promulguée par le dahir n° 1-05-146 du 20 chaoual 1426 (23 novembre 2005) ;

Vu le décret n° 2-95-562 du 19 rejeb 1416 (12 décembre 1995) pris pour l'application de la loi n° 19-94 relative aux zones franches d'exportation, notamment son article 2 ;

Sur proposition de la commission nationale des zones franches d'exportation ;

Après délibération en Conseil du gouvernement réuni le 15 jourmada II 1440 (21 février 2019),

DÉCRÈTE :

ARTICLE PREMIER. – Les dispositions de l'article 2 du décret susvisé n° 2-09-684 du 30 rabii I 1431 (17 mars 2010) sont modifiées et complétées comme suit :

« Article 2. – La zone franche d'exportation portuaire « de Betoja, sur un terrain d'une superficie totale de 5305 ha « (est comprise la terre à gagner sur la mer). Ce terrain est « délimité au Nord par la mer méditerranéenne, à l'Ouest par « la mer méditerranéenne et des propriétés privées, au Sud « par des propriétés privées et à l'Est par des propriétés privées, « et ce comme circonscrit par un liséré sur le plan annexé à « l'original du présent décret et par les coordonnées Lambert « indiquées ci-après.

Liste des coordonnées de la zone franche d'exportation de Betoja

BORNES	X	Y
B1	705460,46	523765,59
B2	706905,62	522440,61
B3	708977,83	520540,71
B4	708608,10	520320,45
B5	708417,56	520506,69
B6	707457,86	521140,88
B7	706664,92	521108,31

B8	706270,36	520991,57
B9	706232,15	520302,57
B10	706031,69	519622,00
B11	706346,44	519078,46
B12	706213,94	518887,60
B13	704688,45	516470,92
B14	702322,82	515648,80
B15	703718,24	512549,77
B16	700929,99	512276,18
B17	700908,20	514679,11
B18	700435,04	515112,07
B19	700102,04	515219,30
B20	699745,87	515242,87
B21	699802,93	514773,67
B22	699003,38	514495,22
B23	696943,15	517052,92

ART. 2. – Le ministre de l'économie et des finances et le ministre de l'industrie, de l'investissement, du commerce et de l'économie numérique sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Bulletin officiel*.

Fait à Rabat, le 28 jourmada II 1440 (6 mars 2019).

SAAD DINE EL OTMANI.

Pour contreseing :

*Le ministre de l'économie
et des finances,*

MOHAMED BENCHAAABOUN.

Le ministre de l'industrie,

de l'investissement,

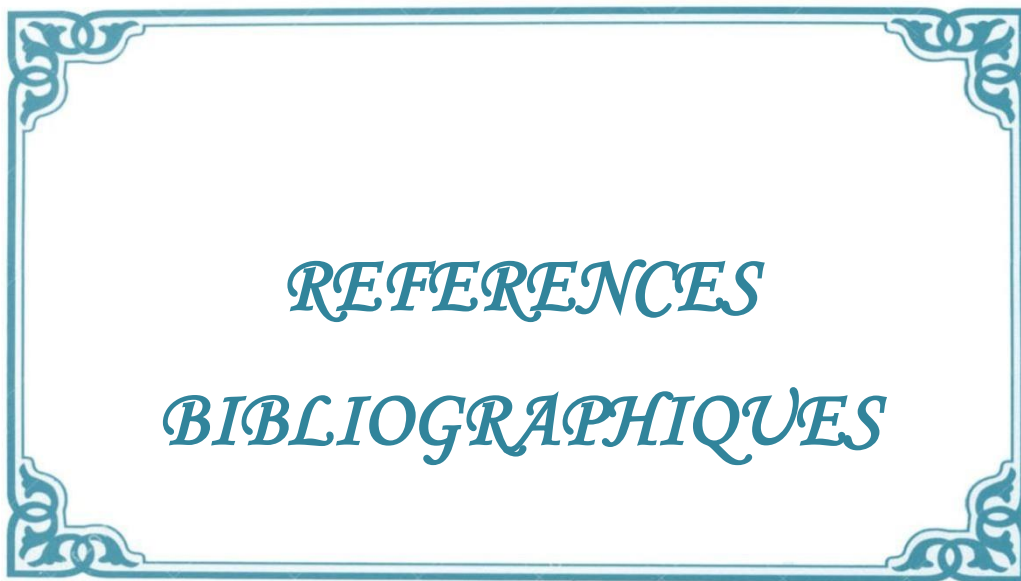
du commerce et de l'économie

numérique,

MLY HAFID ELALAMY.

*

* *



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Avis-du-Conseil-de-la-Concurrence-Num-A.4.20-FR-du-15-01-21.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://conseil-concurrence.ma/cc/ar/wp-content/uploads/sites/2/2021/01/Avis-du-Conseil-de-la-Concurrence-Num-A.4.20-FR-du-15-01-21.pdf>
- [2] Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- [3] loi n° 17-04 (fr).pdf.
- [4] Dangoumau - PHARMACOLOGIE GENERALE.pdf.
- [5] PDF.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&qid=1528051035391&>
- [6] 2012 - Rapport - Les médicaments generiques, des medicame.pdf.
- [7] Amellah M. Bioequivalence des médicaments [Internet] [Thesis]. 2009 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14285>
- [8] BOITEUX A. Des génériques à la hausse aux Etats Unis et en Allemagne. PHARMACEUTIQUES: SANTE, MEDICAMENT ET INDUSTRIE. 1994;(16):31-7.
- [9] Hamley JH, MacGregor SH, Dunbar JA, Cromarty JA. Integrating Clinical Pharmacists into the Primary Health Care Team: A Framework for Rational and Cost-Effective Prescribing. Scott Med J. 1 févr 1997;42(1):4-7.
- [10] Igoe G. Decrease in « pure generic » prescribing. Ir Med J. sept 1997;90(5):195.
- [11] Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. :29.

- [12] Laboratoire de chimie thérapeutique. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat - Maroc, Ifezouane J, Berdi F, El Marrakchi S, La Direction du Médicament et de la Pharmacie Rabat - Maroc, Lamsaouri J. Medicines derived from biotechnology / Biosimilars in Morocco: economic and regulatory aspect. *Batna J Med Sci.* 2 mai 2020;7(1):10-4.
- [13] Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033621108/2017-07-01
- [14] Chung C, Cavagna P. Biosimilaires : ce qu'il faut savoir. 2018;68:5.
- [15] Manzo A. Impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien - patient [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2232/>
- [16] Lignes directrices bioéquivalence Maroc.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <http://dmp.sante.gov.ma/upload/uploadinterne/Lignes%20directrices%20bioequivalence%20Maroc.pdf>
- [17] Toutain PL, Bousquet-Melou A. La biodisponibilité et son évaluation. :38.
- [18] Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
- [19] Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1996;60(6):601-7.
- [20] Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *La Presse Médicale.* févr 2010;39(2):169-76.

- [21] fiche_bioequivalence- ansm 2016.pdf.
- [22] Adade AC. bioéquivalence des médicaments génériques : exigences réglementaires et revue des pratiques. 2019 [cité 21 oct 2021]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17217>
- [23] Elie C, De Rycke Y, Jais JP, Marion-Gallois R, Landais P. Aspects méthodologiques et statistiques des essais d'équivalence et de non-infériorité. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. août 2008;56(4):267-77.
- [24] WHO_TRS_996_annex09.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex09.pdf
- [25] chimie_77.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: https://www.mediachimie.org/sites/default/files/chimie_77.pdf
- [26] Snapshot [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- [27] document.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02003948/document>
- [28] Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Mediatheque/Images/Dossiers-thematiques/Medicaments-generiques/Cycle-de-vie-administratif-des-medicaments-princeps-et-generiques>
- [29] Minet A. « “Le médicament générique: de son environnement au lancement d'une spécialité” ». :182.
- [30] Règlement (CE) no 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (version codifiée) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :10.

- [31] DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*. mars 2003;22(2):151-85.
- [32] Fig. 1. The triangle of the Common Technical Document (CTD). This... [Internet]. ResearchGate. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-triangle-of-the-Common-Technical-Documents-CTD-This-triangle-shows-the_fig1_287621669
- [33] Modalités d'enregistrement d'un médicament générique MAROC - Bing images [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=3QbKRd1p&id=4FD929134B34590E14B781C46A898CA01AF2B8BE&thid=OIP.3QbKRd1pWmN93nTiHsRdvAHaFj&mediaurl=https%3a%2f%2fh.bing.com%2fh%2fid%2fR.dd06ca45dd695a637dde74e21ec45dbc%3frik%3dvrjyGqCMiWrEgQ%26riu%3dhttp%253a%252f%252fdmp.sante.gov.ma%252fupload%252fprocess_enregistrement%252fCIRCUIT%252520AMM%2525202.jpg%26ehk%3d%26gid%26imgRaw%26r%3d0&expw=720&expw=960&q=+Modalit%c3%a9s+d%27enregistrement+d%27un+m%c3%a9dicament+g%c3%a9n%c3%a9rique+MAROC&simid=608030213785743644&FORM=IRPRST&ck=23846E5581D43D26C406068823306BB5&selectedIndex=89&ajaxhist=0&ajaxserp=0
- [34] Marché mondial [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
- [35] LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2020 (en prix producteur) [Internet]. calameo.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284fb90f0596f2b>
- [36] LES 10 PREMIÈRES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES MONDIALES EN 2020 [Internet]. calameo.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284e6046e6e881a>

- [37] LES PRINCIPALES AIRES THÉRAPEUTIQUES EN 2020 (en % du marché mondial) [Internet]. calameo.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492845d78b6ef2fbd>
- [38] LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2020 [Internet]. calameo.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928444fd23c025b1>
- [39] How the pandemic has changed the rules for life sciences deals [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.ey.com/en_gl/life-sciences/how-the-pandemic-has-changed-the-rules-for-life-sciences-deals
- [40] Les derniers grands rapprochements [Internet]. calameo.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492844f3971e09ce9>
- [41] Cheddadi M. LA MISE EN PLACE DU DROIT DE SUBSTITUTION AU MAROC POUR AMELIORER L'ACCESSIBILITE AU MEDICAMENT. [Internet] [Thesis]. 2021 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18785>
- [42] Research C for DE and. FDA Drug Competition Action Plan. FDA [Internet]. 23 août 2021 [cité 14 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/fda-drug-competition-action-plan>
- [43] Analyzing Generics Market in Germany 2017 - Research and Markets [Internet]. 2017 [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20170824006108/en/Analyzing-Generics-Market-in-Germany-2017---Research-and-Markets>
- [44] WP_Generic-drug-prices.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: https://www.dispensingdoctor.org/wp-content/uploads/2018/11/WP_Generic-drug-prices.pdf

- [45] OCDE. Génériques et biosimilaires [Internet]. Paris: OCDE; 2019 déc [cité 14 oct 2021] p. 214-5. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2019_e8e4f926-fr
- [46] Premiers fabricants génériques par CA 2018 [Internet]. Statista. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/623229/premiers-fabricants-generiques-monde-ca/>
- [47] Zerhouni MW. Vers un marché maghrébin du médicament. :146.
- [48] New IQVIA Study Sparks Controversy in Moroccan Pharma [Internet]. PharmaBoardroom. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmaboardroom.com/articles/new-iqvia-study-sparks-controversy-in-moroccan-pharma/>
- [49] Santé: les Marocains ont consommé 415 DH de médicaments par personne en 2016 [Internet]. Le360.ma. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.le360.ma/societe/sante-les-marocains-ont-consomme-415-dh-de-medicaments-par-personne-en-2016-118843>
- [50] etude_prix.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: https://www.crpos.ma/pdf_site/etude_prix.pdf
- [51] concurentiabilite(1).pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/concurentiabilite\(1\).pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/concurentiabilite(1).pdf)
- [52] Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HIS-HGF-HFWorkingPaper-18.3>
- [53] 2-13-852.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/2-13-852.pdf>

- [54] jihane-bensouda. Médicament : qu'est-ce que le droit de substitution des pharmaciens ? [Internet]. LeLynx.fr. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.l lynx.fr/mutuelle-sante/soins/medicaux/medicament/generique/droit-substitution-pharmacien/>
- [55] Boumahrou par L. Le droit de substitution du médicament passe d'abord par la réglementation du copinage [Internet]. 2020 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ecoactu.ma/droit-de-substitution/>
- [56] Abich C. Médicament générique: cadre réglementaire, droit de substitution, et impact sur les interactivités des laboratoires pharmaceutiques. 2018 [cité 18 oct 2021]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16250>
- [57] Plan_2019_watermark.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://www.crpos.ma/pdf_site/Plan_2019_watermark.pdf
- [58] Zaouaq K. "L'éthique des essais cliniques et le rapprochement réglementaire entre le Maroc et l'Union européenne". In: in: Ali Kairouani (dir), L'Harmonisation normative entre le Maroc et l'Union européenne Aspects conventionnels et non conventionnels [Internet]. Edilivre; 2020 [cité 25 janv 2022]. p. 225-45. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03120801>
- [59] Kounaidi H, Mazouz Y, Kounaidi M. Impact de la loi 09-08 sur la gouvernance des systèmes d'information des administrations publiques marocaines. Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit [Internet]. 2018 [cité 25 janv 2022];2(4). Disponible sur: <https://www.revuecca.com/index.php/home/article/view/76>
- [60] Loi 09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel | DGSSI [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.dgssi.gov.ma/fr/content/loi-09-08-relative-la-protection-des-personnes-physiques-l-egard-du-traitement-des-donnees-caractere-personnel.html>

- [61] 2-14-841.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPRODUITSDESANTE/2-14-841.pdf>
- [62] Médicaments génériques : L'étude de bioéquivalence devient obligatoire [Internet]. Aujourd'hui le Maroc. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://aujourdhui.ma/societe/medicaments-generiques-letude-de-bioequivalence-devient-obligatoire>
- [63] Bhatt A. International Council for Harmonisation E6(R2) addendum: Challenges of implementation. *Perspect Clin Res.* 2017;8(4):162-6.
- [64] TRS957_annex1_FRENCH.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/TRS957_annex1_FRENCH.pdf
- [65] BE_Guideline_FinalMarch2015_endorsed_22PPWG.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://asean.org/wp-content/uploads/2012/10/BE_Guideline_FinalMarch2015_endorsed_22PPWG.pdf
- [66] be-guidelines-draft-ver10-march-16-05.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://dineshthakur.com/wp-content/uploads/2016/06/be-guidelines-draft-ver10-march-16-05.pdf>
- [67] guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [68] s19283en.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <http://digicollection.org/medicinedocs/documents/s19283en/s19283en.pdf>

- [69] Canada H. Guidance Document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies [Internet]. 2012 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.html>
- [70] Liste des médicaments comparateurs de l’OMS [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/list_int_comparator_prods_after_public_consult30.9.xlsx
- [71] 12-02 Place des génériques dans la prescription – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/12-02-place-des-generiques-dans-la-prescription/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2022
رقم: 79

التكافؤ الحيوي: ماهي المتطلبات التقنية والتنظيمية؟

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد: نسيم بودحيم
المزداد في 07 نونبر 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأدوية الجنيصة؛ التكافؤ الحيوي؛ التكافؤ العلاجي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد معيوط أستاذ في قانون الصيدلة
مشرف	السيد بدر الدين لميموني أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
عضو	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في علم الكيمياء العلاجية
عضوة	السيدة ياسمينه التداوي أستاذة في علم الصيدلة السريرية