



CENTRE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

FONDATION CHEIKH ZAID

Bioéquivalence Enjeux et défis

Premier retour de l'expérience marocaine

Dr Amine Cheikh. PharmD, PhD, MBA

Centre des Etudes de Bioéquivalence Cheikh Zaid

Cheikh.amine@gmail.com



Arsenal juridique

- Loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie
- Loi 28-13 relative à la recherche biomédicale
- Loi 09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et les textes pris pour son application
- Décret 2-12-198 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques
- Décret 2-17-429 modifiant et complétant le décret n° 2-12-198 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques
- Décret 2-14-841 relatif à l'obtention de l'AMM
- Circulaire 103 du 23 octobre 2014
- Décision N°02 de la DRC du 03 décembre 2012

Arsenal juridique

Article 2 de la loi 17-04

- 6. la spécialité générique d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et **dont la 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.
- Pour l'application du présent paragraphe, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.
- Les conditions d'application du présent paragraphe ainsi que les critères scientifiques justifiant, le cas échéant, la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par voie réglementaire ;



Arsenal juridique

Article 8 de 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. établir **la bioéquivalence** lorsqu'il s'agit d'un médicament générique.



Arsenal juridique

- Le nouveau décret n° 2.17.429 de Joumada II 1440 (1 Mars 2019) vient modifier et compléter le décret n°2-12-198 du 21 Rejeb 1433 (12 Juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques
- Date d'application : 14 mars 2019



Arsenal juridique

Pour l'application du paragraphe 6 de l'article 2 de la loi n°17-04 susvisée, on entend par:

- Bioéquivalence: l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.
- Biodisponibilité: la quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique et absorbée, qui pénètre dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.



Arsenal juridique

- Spécialité de référence: Le médicament princeps avec lequel le médicament faisant l'objet d'une demande d'AMM en tant que spécialité générique, est censé être interchangeable dans 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'OMS relatives aux choix des comparateurs.



Arsenal juridique

- Pathologies graves : Les maladies graves mettant en jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une efficacité thérapeutique
- 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.
- 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



Arsenal juridique

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 avec confirmation par des études de dissolution comparatives lors de la transposition d'échelle ascendante.



Arsenal juridique

Médicaments génériques fabriqués localement

- 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'AMM, **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.**



Arsenal juridique

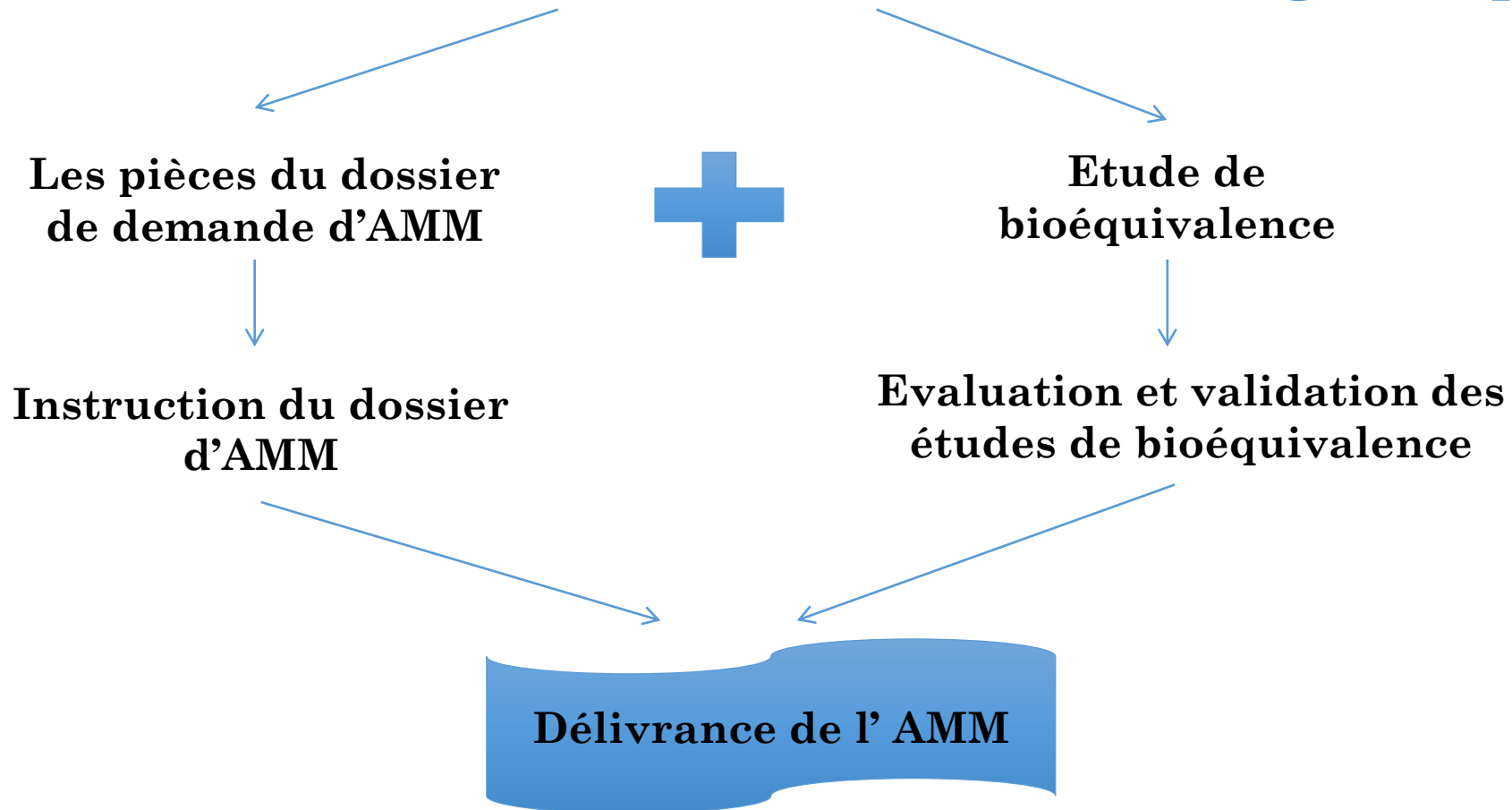
Médicaments génériques importés en tant que produit fini ou en vrac

- 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.



Arsenal juridique

Dossier de demande d'AMM d'un médicament générique





Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur la nature de la demande

les cas de dispenses d'EB

Duplication du dossier d'AMM d'un générique ayant une AMM valide au Maroc avec EB validée par le MS et si le site et le procédé de fabrication ainsi que le fabricant du PA sont les mêmes que ceux de ladite spécialité générique

Duplication du dossier d'AMM d'un princeps ayant une AMM valide au Maroc et si le site et le procédé de fabrication ainsi que le fabricant du PA sont les mêmes que ceux de ladite spécialité princeps

Les autres dispenses des EB 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'OMS des PA ainsi que sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC) sont énumérées après



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur les formes pharmaceutiques

- En cas:
 - ☐ d'administration par voie parentérale en solution aqueuse ou en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse;
 - ☐ de présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral;
 - ☐ de présentation en poudre ou en comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse;
 - ☐ d'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse;
 - ☐ d'administration par voie topique sans action systémique sous forme de solution aqueuse ou sous forme semi-solide;
 - ☐ d'administration par voie rectale et vaginale sous forme de solution aqueuse;
 - ☐ de nébulisat ou spray nasal, pour les médicaments sous formes de solutions aqueuses;
 - ☐ de gaz médicaux.



Arsenal juridique

Dispenses des EB pour les différents dosages d'un médicament d'une même formulation

- les différents dosages d'une même formulation produits par le même fabricant dans le même site, lorsque :
 - La composition qualitative des différents dosages est identique:
 - ✓ Et le rapport entre PA et excipients est le même pour tous les dosages
 - ✓ Et dans le cas des faibles dosages des PA, le rapport entre les quantités des différents excipients est le même;
 - ✓ Et une EB a été effectuée sur au moins le dosage le plus élevé, ou sur le dosage le plus élevé et le plus faible et ce selon les PA
 - Une étude de la dissolution comparative in vitro a été effectuée entre le(s) dosage(s) inclus(s) dans l'EB et les autres dosages exonérés.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

- Applicables aux formes pharmaceutiques orale, solides à libération immédiate et à action systémique.
- L'étude de la dissolution comparative entre le générique et le médicament de référence doit comporter un rapport de la validation analytique.
- Les dispenses des EB basées sur le SCB des PA sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux PA ou plus en combinaisons fixes; à condition que tous ces PA appartiennent aux classes I ou III du SCB.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

Section 1: Pour les formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique dans les cas suivants:

- Le principe actif a une solubilité élevée et une perméabilité complète (classe I du SCB); 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.
- Le PA a une solubilité élevée et une perméabilité limitée (classe III du SCB) ; et la dissolution in vitro est très rapide (> 85% en 15 min) par comparaison avec le médicament de référence.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

Section 2: Il est fait référence aux données figurant au niveau des listes publiées par l'OMS, ou au niveau des journaux et revues scientifiques reconnus à l'échelle internationale.

Section 3 : L'étude de la solubilité du (des) PA doit être réalisée dans le respect des exigences suivantes :

- Quantité : la dose unique maximale du PA (mg),
- Milieu de dissolution : minimum, 3 solutions tampons autorisées dans cet intervalle
- Volume du milieu, Température, Répétitions (au moins deux pour chaque pH), Méthode et la vérification du pH doit être faite avant et après ajout du PA.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

Section 4: L'étude de la perméabilité du(des) PA 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 une étude de biodisponibilité absolue;
- Une étude de la perfusion intestinale in vivo ou in situ 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 PA à perméabilités connues.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

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, Méthode, Vitesse d'agitation, Milieu de dissolution,
- Volume et Température du milieu,
- 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 comporter un rapport de la validation analytique.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

Section 6 : Les dispenses des EB basées sur le SCB des PA

Sont applicables aux formes pharmaceutiques orales, solides à libération immédiate et à action systémique comportant deux PA ou plus en combinaisons fixes; à condition que tous ces PA appartiennent aux classes I ou III du SCB.

➤ **Dans le cas contraire, l'EB in vivo est nécessaire.**



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur le système de classification biopharmaceutique (SCB) de l'OMS des PA

Section 7 : Les dispenses des EB basées sur le SCB des PA 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 EB doit comporter une évaluation des risques en matière de sécurité et d'efficacité justifiant la dispense précitée.



Arsenal juridique

Dispenses des EB basées sur les études de la corrélation in vitro/in vivo (IVIVC)

- La dispense des EB 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 PA dissoute) et une réponse pertinente in vivo (par exemple, la concentration plasmatique du PA ou la quantité du PA absorbée).



Arsenal juridique

Soumission des études de bioéquivalence

- Les EPI 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 (EB), ou dont les dossiers de demande d'AMM des médicaments génériques sont en cours d'instruction à ladite date, sont tenus **de compléter le dossier de demande de RQ de l'AMM desdits médicaments génériques, par une EB** conformément aux dispositions du décret n° 2-12-198, tel qu'il a été modifié et complété et ce, à compter du 2 janvier 2020

Arsenal juridique

Cas d'exigence de bioéquivalence

Nonobstant les dispositions relatives aux dispenses, 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:

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 PA ont des propriétés physicochimiques défavorables notamment une instabilité ou une faible solubilité.



Arsenal juridique

Cas d'exigence de la bioéquivalence

- les médicaments administrés par voie non orale et non parentérale à action systémique
- les médicaments à action systémique et à libération modifiée
- les médicaments contenant plusieurs PA dont l'un nécessite des études de bioéquivalence



Arsenal juridique

Etude de bioéquivalence en post AMM

- Modifications du dossier d'AMM: 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.



Arsenal juridique

Origine des médicaments

- L'acquisition des médicaments objets d'études de bioéquivalence par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit être dûment justifiée par un document prouvant l'origine desdits médicaments.



Arsenal juridique

Cas particulier des produits biologiques

- La démonstration de la bioéquivalence ne concerne pas les médicaments d'origine biologique et ceux issus de la biotechnologie tels que les vaccins, les sérums d'origine animale, les médicaments dérivés stables du sang, les macromolécules protéiques et polyosidiques administrés par voie parentérale
- Toutefois, la réalisation d'essais précliniques et cliniques demeure exigée.



Arsenal juridique

Insuffisance

- Textes d'application de la loi 28-13 (rémunération des volontaires, recrutement des volontaires, comité d'éthique régionaux...)
- Arrêté pour définir les changements qui devraient donner lieu à une étude de bioéquivalence
- Les considérations statistiques
- Les médicaments hautement variables
- Les médicaments à libération modifiée



CEBCZ

- 1^{er} Centre des Etudes de Bioéquivalence au Maroc
- Agrément 1: 29/09/2015 et 2^{ème}: 24 avril 2018
- Ecosystème favorable (Réseau hospitalier et universitaire)
- 20aine d'étude et 10 en cours
- 30 lits
- Chaine HPLC et chaine UPLC MSMS
- Equipe permanente et équipe de renfort les jours des études de bioéquivalence

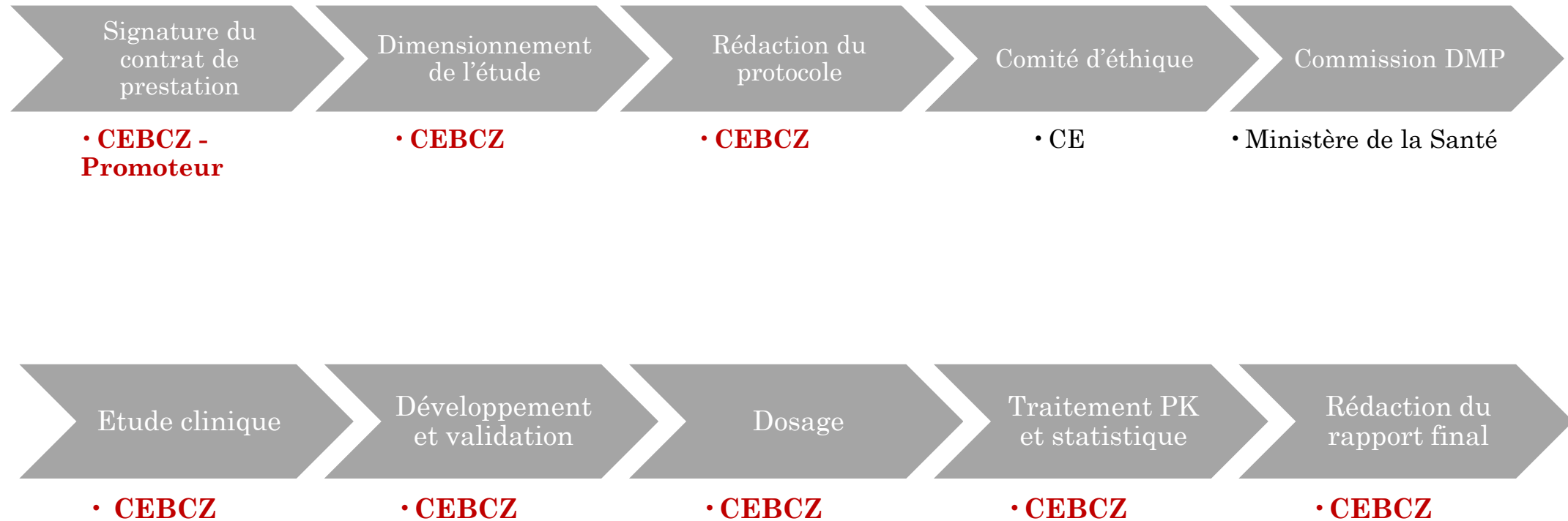
PESTEL

- Politique
- Economique
- Sociale
- Technologique
- Ecologique
- Légale





Procédure actuelle





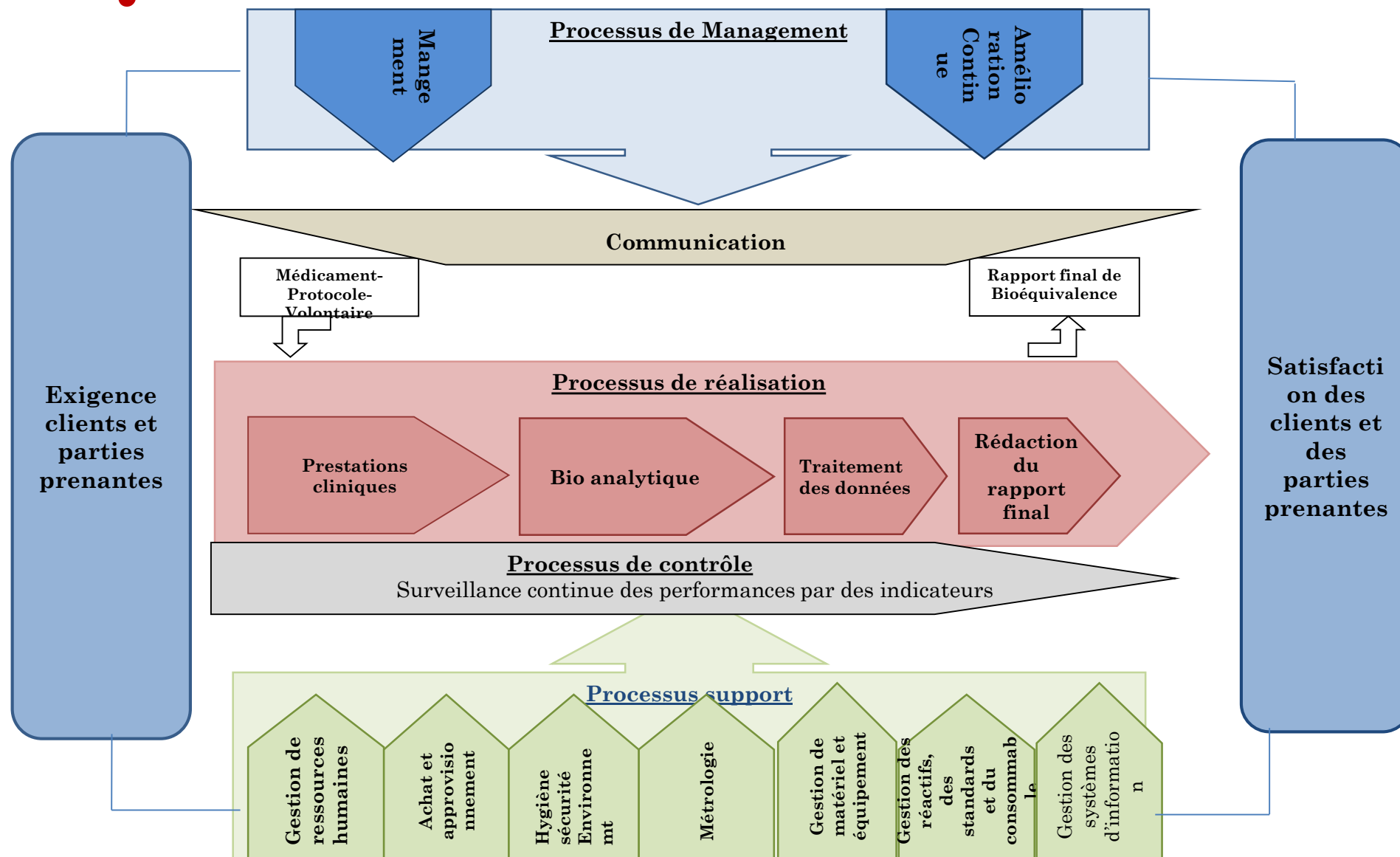
Bioanalyse

- Introduction
- Matériel et méthode
- Appareillage
- Réactifs
- Préparation des solutions du PA et son étalon interne
- Conditions chromatographiques
- Conditions de triple quadripôle de spectromètre de masse (QQQ)
- Conditions d'extraction
- Quantification des résultats



Bioanalyse

- **Développement et validation de la méthode**
- **Rendement d'extraction et effet matrice**
- **Spécificité**
 - Données analytiques / Mode opératoire / Critères d'acceptation / Résultats / Conclusion
- **Courbe d'étalonnage (fonction de réponse)**
 - Mode opératoire / Données analytiques / Critères d'acceptation / Conclusion
- **Justesse**
 - Mode opératoire / Résultats / Critères d'acceptation / Conclusion
- **Fidélité**
 - Mode opératoire / Résultats / Critères d'acceptation / Conclusion
- **Exactitude**
 - Résultats / Profile d'exactitude
- **Estimation de l'incertitude**
- **Limite de détection et de quantification**
- **Stabilité**
 - Mode opératoire / Résultats / Critères d'acceptation / Conclusion
- **ISR**



SMQ

- 50 procédures
- 70 DE et FI



Centre des Etudes de Bioéquivalence Cheikh Zaid Liste des documents qualité			
Libellé du document qualité	Code	Version	Processus
Manuel Management Qualité	MMQ/01	2	Management
Procédure de maitrise documentaire	PM/PRO.01	2	Management
Procédure de maitrise des documents externes	PM/PRO.02	2	Management
Procédure d'archivage des documents	PM/PRO.03	2	Management
Procédure enquête satisfaction client	PM/PRO.04	1	Management
Procédure d'audit interne	PM/PRO.05	1	Management
Procédure revue direction	PM/PRO.07	1	Management
Procédure évaluation des fournisseurs	PM/PRO.08	1	Management
Procédure action corrective, Action préventive	PM/PRO.09	2	Management
Procédure de gestion Réclamation,	PM/PRO.10	2	Management
Procédure maitrise des enregistrements	PM/PRO.11	1	Management
Procédure de l'amélioration continue et efficacité du SMQ	PM/PRO.12	1	Management
Procédure maitrise des non conformités	PM/PRO.13	1	Management
Procédure de communication	PM/PRO.14	1	Management

Procédure circuit et réalisation des études de bioéquivalence au CEBCZ	PR/PRO.01	2	Réalisation
Procédure de prise en charge des volontaires sains en situation d'urgence	PR/PRO.02	2	Réalisation
Procédure de sélection des volontaires sains	PR/PRO.03	2	Réalisation
Procédure de prélèvement	PR/PRO.04	2	Réalisation
Procédure d'élaboration d'un protocole d'étude de bioéquivalence	PR/PRO.05	2	Réalisation
Procédure de gestion des médicaments objet de l'étude de bioéquivalence	PR/PRO.06	2	Réalisation
Procédure d'établissement de la brochure de l'investigateur	PR/PRO.14	2	Réalisation
Procédure de planification, évaluation des repas au cours des études de bioéquivalence	PR/PRO.16	1	Réalisation
Procédure de randomisation	PR/PRO.18	1	Réalisation
Procédure de l'anonymisation des données personnelles des volontaires	PR/PRO.20	1	Réalisation
Procédure gestion des événements indésirables	PR/PRO.21	1	Réalisation
Procédure gestion des volontaires au cours de l'E.B	PR/PRO.26	1	Réalisation
Procédure conservation des échantillons biologiques	PR/PRO.15	2	Réalisation
Procédure de la validation de la méthode bioanalytique	PR/PRO.07	1	Réalisation
Procédure de dosage bioanalytique	PR/PRO.08	1	Réalisation
Procédure critères d'acceptation des chromatogrammes	PR/PRO.12	1	Réalisation
Procédure de développement	PR/PRO.22	1	Réalisation
procédure rinçage de l'appareil	PR/PRO.23	1	Réalisation
Procédure de métrologie	PR/PRO.24	1	Réalisation

Procédure de traitement des données pharmacocinétiques	PR/PRO.09	1	Réalisation
Procédure de traitement statistique des données des paramètres pharmacocinétiques	PR/PRO.10	1	Réalisation
Procédure d'intégrité des données	PR/PRO.25	1	Réalisation
Procédure de rédaction du rapport des études de bioéquivalence	PR/PRO.11	2	Réalisation
Procédure de formation du personnel	PS/PRO.01	1	Support
Procédure de désignation des infirmiers pour l'étude	PS/PRO.02	1	Support
Procédure de maitrise du matériel et équipements du CEBCZ	PS/PRO.03	2	Support
Procédure de traitement et gestion des déchets	PS/PRO.04	1	Support
Procédure d'achat des réactifs et du matériel de l'étude	PS/PRO.05	1	Support
Procédure de gestion des produits pharmaceutiques au centre de bioéquivalence	PS/PRO.06	1	Support
Procédure installations et conditions ambiantes	PS/PRO.07	1	Support
Procédure d'accueil de nouvelles recrues et des stagiaires	PS/PRO.08	1	Support
Procédure de nettoyage de la verrerie	PS/PRO.09	2	Support
Procédure relative à la sécurité	PS/PRO.10	2	Support
Procédure de réception et de gestion des réactifs, des standards, de la verrerie et du consommable	PS/PRO.11	1	Support
Procédure de nettoyage dans le CEBCZ	PS/PRO.12	1	Support
Procédure gestion d'accès	PR/PRO.13	1	Support



Accréditation

- Processus entamé mais qui demande le temps
- Les normes choisies : ISO 17025 et ICH E6
- Plan d'action sur 3 ans avec programmation:
 - Conseil scientifique
 - Audits à blanc

- Un logiciel pour le traitement des données pharmaco-cinétiques et statistiques
- Serveur dédié à la bioéquivalence
- Wifi dédié à l'équipe
- Une application pour la gestion des CRF: en cours



Forces et Opportunités

- Publication des textes réglementaires
- Tissu industriel développé
- Ecosystème favorable au développement de cette activité



Molécules réalisées

- Méloxicam
- Sofosbuvir
- Clopidogrel
- Irbesartan
- Hydrochlorothiazide
- Valsartan
- Ledipasvir
- Escitalopram
- Rosuvastatine
- Bisoprolol
- Ramipril
- Tramadol/paracétamol
- Acide alendronique
- Daclatasvir
- Amisulpride



A retenir

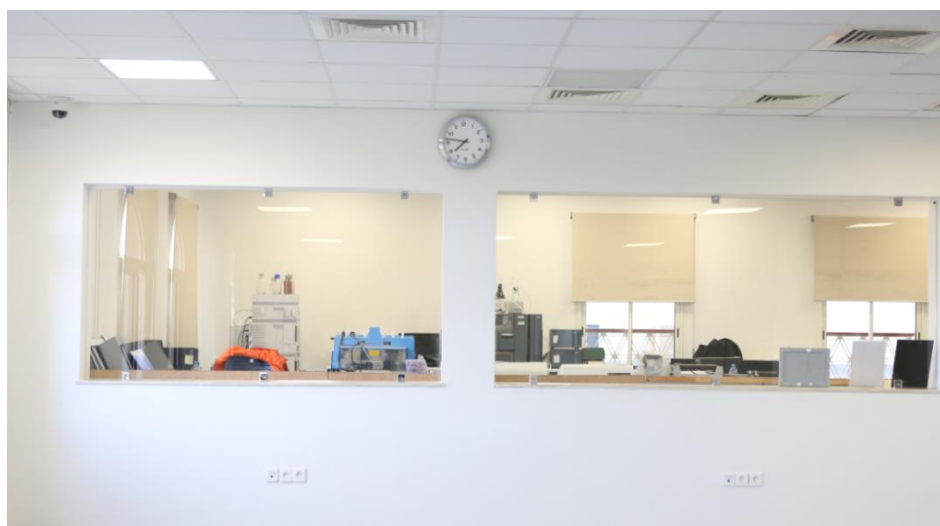
- Le temps qu'il faut pour mettre en place un centre
- L'investissement en matériel et personnel
- SMQ
- Veille documentaire sur les différentes guidelines
- Le coût du développement et validation de la méthode
- Temps nécessaire pour une étude
- Etude pilote pour calculer le CV et étudier les chances d'avoir la bioéquivalence
- Positionnement stratégique





CENTRE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

FONDATION CHEIKH ZAID





Merci de votre attention