



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNES DIRECTRICES SUR LES EXIGENCES DES DONNEES QUALITE D'UN DOSSIER DE MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Référence du document : AMMPS-LD EA-009

Version : 1.0

Date : 02/02/2026

Table des matières

I. INTRODUCTION	6	VI. PARTIE A. ANNEXES	14
II. DÉFINITIONS ET TERMINOLOGIE	6	VII. EXIGENCES SPÉCIFIQUES	14
III. ABRÉVIATIONS	8	7.1. Aux IMPs TEST objet d’EC autorisé par une autorité de référence (cas de Reliance)	14
IV. PARTIE S - SUBSTANCE ACTIVE	8	7.2. Aux IMPs TEST et COMPARATEUR déjà autorisés	15
4.1. Section S.1. Informations générales	8	7.2.1. Cas d’un IMP déjà autorisé non-modifi	16
4.2. Section S.2. Fabrication	8	7.2.2. Cas d’un IMP déjà autorisé modifié	16
4.3. Section S.3. Caractérisation	9	7.3. Aux médicaments TEST et RÉFÉRENCE objet d’un essai de Bioéquivalence	17
4.4. Section S.4. Contrôle de la substance active	9	7.3.1. Partie S. Substance active (pour le médicament TEST uniquement)	17
4.5. S.5. Substances de référence	10	7.3.2. Partie P. IMP	17
4.6. S.6. Système conditionnement-fermeture	10	7.4. Aux PLACÉBOS utilisés dans le groupe contrôle d’un EC	18
4.7. S.7. Stabilité	10	VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	19
V. PARTIE P – DE L’IMP TEST OBJET D’UN EC, NON ENCORE AUTORISÉ	11		
5.1. QTPP (Quality Therapeutique Product Profil)	11		
5.2. Documentation Qualité requise	12		
5.2.1. Section P.1. Description et composition de l’IMP	12		
5.2.2. Section P.2. Développement pharmaceutique	12		
5.2.3. Section P.3. Fabrication	13		
5.2.4. Section P.4. Excipients	13		
5.2.5. Section P.5. Contrôle du de l’IMP	13		
5.2.6. Section P.6. Substances de référence	13		
5.2.7. Section P.7. Système conditionnement-fermeture	13		
5.2.8. Section P.8. Stabilité	14		

I. INTRODUCTION

Dans le cadre de l'amélioration des performances de l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS), et d'une meilleure communication avec les différentes parties prenantes, une série de lignes directrices techniques est en cours d'élaboration et de publication. Entre autres, cette première édition des lignes directrices sur les données Qualité pour un médicament expérimental (IMP) dans le cadre d'autorisation d'un essai clinique (EC), selon les données disponibles à ce stade.

La documentation Qualité d'un dossier de médicament expérimental (IMPD, Investigational Medicinal Product Dossier), suit le canevas général du module 3 du format CTD, selon les données disponibles au stade de l'essai clinique en question (mêmes si elles ne sont pas encore définitives) ; avec une partie S pour la substance active, une partie P pour le produit fini expérimental ; et une partie A pour les Annexes. Celle-ci, est incluse vers la fin de la documentation, pour joindre notamment les certificats BPF et TSE, ainsi que la documentation support relative aux IMP biologiques ou nouveaux excipients utilisés, le cas échéant.

Les exigences relatives à la qualité des médicaments expérimentaux sont appliquées selon un principe de proportionnalité, tenant en compte le stade de développement clinique et le niveau de connaissance de la substance active.

Dans le cas où le fabricant de l'IMP ne souhaite pas transmettre les données relatives à la Qualité de son produit, au promoteur, pour des raisons de secret industriel ; le promoteur précise lors du dépôt de la demande d'autorisation de l'EC, que ces données seront transmises directement à l'AMMPS. Le cas échéant, le fabricant fera référence à la demande d'autorisation de l'EC en précisant le nom du promoteur et le numéro de référence de l'EC concerné. Dans ce cas la recevabilité du dossier tiendra compte de la date de réception de ces données par l'agence.

II. Définitions et terminologie :

Médicament expérimental (IMP). Le médicament expérimental est défini comme :

- un médicament expérimenté (testé) ;
- ou utilisé comme référence (comparateur) ;
- ou utilisé comme placebo ;

Lors d'un essai clinique.

Essai Clinique (EC). Toute étude systématique sur les produits pharmaceutiques, réalisée chez des sujets humains, que ce soit chez des patients ou d'autres volontaires, en vue de découvrir ou vérifier les effets de, ou d'identifier tout effet indésirable à, un médicament expérimental ; et d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit, dans l'objectif de vérifier son Efficacité et Innocuité Clinique.

Les EC sont généralement de 4 phases :

Essais Cliniques Phase I. Ce sont les premiers EC d'une nouvelle substance active ou nouvelle formulation chez l'Homme, souvent réalisés chez des volontaires sains. Leur objectif est de mener une évaluation préliminaire sur l'Innocuité, et établir un profil initial de pharmacocinétique/ pharmacodynamique (PK/PD) de la substance active.

Essais Cliniques Phase II. L'objectif de ces essais thérapeutiques pilotes est de déterminer l'activité et d'évaluer l'Innocuité à court terme de la substance active, chez des patients souffrant d'une maladie ou d'une affection, pour laquelle le médicament expérimental étudié, est destiné. L'essai est réalisé chez un nombre limité de participants et est souvent, à un stade ultérieur, comparatif (par exemple, essai contrôlé contre un placebo ou contre le chef de fil de l'arsenal thérapeutique déjà existant). Cette phase est également concernée par, la détermination de l'intervalle de dose thérapeutique, et de régime, appropriés ; et vise (si possible) à fournir une clarification sur la relation Dose-Réponse, afin de fournir un background optimal pour la conception d'EC de plus large étendue.

Essais Cliniques Phase III. Cette phase comprend des EC chez de larges groupes de patients (et éventuellement variés), dans l'objectif de déterminer la Balance Efficacité/Innocuité, à court terme et à long terme, des formulations pharmaceutiques de la substance active étudiée, et d'évaluer sa valeur thérapeutique globale. Le type et le profil des réactions indésirables fréquentes, doit faire l'objet d'investigation, et les caractéristiques spécifiques du produit doivent être explorées (par exemple, les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes, et les facteurs entraînant des différences d'effet, tels que l'âge). L'EC doit être de préférence randomisé, en double-aveugle, mais d'autres conceptions peuvent être acceptables, comme les études d'Innocuité à long terme. En général, les conditions dans lesquelles les essais sont effectués doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

Essais Cliniques Phase IV. À cette phase, les études sont réalisées après la commercialisation du produit. Elles sont basées sur les caractéristiques du produit sur la base desquelles une AMM a été accordée, et prennent normalement la forme d'une surveillance post-commercialisation (PMS, Post-Marketing Surveillance). Bien que les méthodes puissent différer, les mêmes normes éthiques et scientifiques sont applicables aux EC Phase IV, qu'à ceux menés en pré-AMM. Après qu'un produit a été placé sur le marché, les EC ayant pour but d'explorer de nouvelles indications, nouvelles méthodes d'administration ou nouvelles associations, sont normalement considérées comme des EC de nouveaux produits pharmaceutiques.

Biobatch. Lot de l'IMP (TEST ou RÉFÉRENCE) à inclure dans l'essai clinique objet de la demande.

III. Abréviations :

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **AMMPS** : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé.
- **ANR** : Autorité Nationale de Régulation (pharmaceutique).
- **AQC** : Attribut Qualité Critique.
- **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation.
- **BA** : Bulletin d'Analyses.
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.
- **CEP** : Certificat de conformité à la pharmacopée européenne.
- **EC** : Essai Clinique.
- **IMP** : Investigational Medicinal Product, ou médicament expérimental.
- **IMPD** : Investigational Medicinal Product Dossier.
- **LD** : Ligne Directrice.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **QTPP** : Quality Target Product Profile.
- **PK/PD** : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique.
- **RCP** : Résumé des caractéristiques du Produit.
- **WLA** : WHO-Listed Authority

IV. Partie S - Substance active :

Si la substance active utilisée est déjà connue, monographiée et possède un CEP, celui-ci est suffisant (avec la déclaration d'accès), pour la partie S de la partie Qualité de l'IMPD.
La référence à un CEP de la Direction européenne de la qualité des médicaments n'est ni acceptable ni applicable pour les substances actives biologiques/biotechnologiques.

4.1. Section S.1. Informations générales :

Les informations générales, concernant la nomenclature de la substance active (DCI, si déjà établie, code du fabricant, nom chimique, etc.), la structure et les propriétés générales sont à fournir.
Pour les médicaments biologiques:

- Une séquence schématique d'acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles est à inclure.
- Résumé du mécanisme d'action proposé.

4.2. Section S.2. Fabrication :

Le nom, les adresses et les responsabilités des fabricants de la substance active sont à fournir, avec les certificats BPF correspondants, joint au niveau de la partie annexe.
Une flow chart de toutes les étapes successives, y compris les paramètres de processus pertinents et les essais en cours de fabrication, doit être fournie.
Fournir une discussion résumée des étapes critiques.
Pour les médicaments biologiques, décrire la taille de lot et le retraitement. Le cas échéant, les données sur la comparabilité.

4.3. Section S.3. Caractérisation :

- La structure de la substance active doit être établie à l'aide d'une méthodologie appropriée ; les données pertinentes doivent être fournies.
- Lister les impuretés de synthèse et produits de dégradation de la substance active, en indiquant leur origine potentielle, ainsi que les limites de spécifications admises au stade de l'EC en question, selon les données disponibles.
- Une discussion résumée sur les impuretés mutagéniques potentielles, avec la stratégie de contrôle adoptée pour chaque impureté (sous forme de tableau), est à fournir.
- Fournir la liste des solvants résiduels utilisés aux étapes finales de fabrication, s'il y a lieu.
- Fournir la liste des impuretés élémentaires, ajoutées intentionnellement, dans la synthèse s'il y a lieu.
- Pour les produits radiopharmaceutiques : indiquer la pureté du radionucléide, la pureté radiochimique et la pureté chimique.
- Pour les substances et préparations à base de plantes :
 - Les recommandations générales des pharmacopées en vigueur (EP et USP), sont applicables.
 - Les données sur la contamination potentielle aux pesticides, aux produits des microorganismes (ex. aflatoxines), aux fumigants, aux métaux, à la radioactivité, etc. sont à lister et discuter.
- Pour les médicaments biologiques :
 - Les impuretés liées au processus (par exemple, protéines de la cellule hôte, ADN de la cellule hôte, résidus de milieu, substances lessivables de la colonne) et les impuretés liées au produit (par exemple, précurseurs, formes clivées, produits de dégradation, agrégats) doivent être prises en compte. Des informations quantitatives sur les impuretés doivent être fournies, y compris la quantité maximale pour la dose clinique la plus élevée. Pour certaines impuretés liées au processus (par exemple, les agents antimoussants), une estimation de la clairance peut être justifiée.
 - Si seules des données qualitatives sont fournies pour certaines impuretés, cela doit être justifié.

4.4. Section S.4. Contrôle de la substance active :

Spécifications.

- A fournir.

Analyses de lots.

- Les résultats, sous forme de tableaux ou des BA sont à fournir. En précisant le fabricant, la date de fabrication et de péremption.

Justification des spécifications.

- Pour les limites en impuretés dépassant les seuils ICH Q3, établis pour les médicaments en cours d'enregistrement d'AMM de routine, fournir le résumé des rapports de qualification précliniques disponibles, justifiant les limites admises pour passer à l'essai chez l'Homme.
- Les solvants résiduels potentiellement présents sont à prendre en considération selon le guideline ICHQ3C.

4.5. S.5. Substances de référence :

- BA des substances de référence utilisés pour le contrôle.

4.6. S.6. Système conditionnement-fermeture :

- Décrire le conditionnement primaire et système de fermeture.
- En cas d'utilisation de matériau non monographié, fournir les spécifications correspondantes.
- BA des articles de conditionnement primaire. Avec le cas échéant, l'information sur les extractibles et lessivables quand applicable.
- Fournir le certificat d'alimentarité des matières plastiques en contact direct avec la substance active.

4.7. S.7. Stabilité :

Fournir les données de stabilité disponibles de la substance active au stade de l'essai clinique en accéléré et à long terme.

Pour les essais cliniques de phases précoces, des données de stabilité limitées mais scientifiquement justifiées peuvent être acceptées, sous réserve de conditions de stockage contrôlées et d'un plan de stabilité progressif.

Les guidelines ICHQ1A et ICHQ5C ne sont pas obligatoires, ni entièrement applicables, mais peuvent servir de référence pour mener les essais de stabilité.

La période de retest doit être définie sur la base des données de stabilité disponibles et doit être clairement indiquée. Pour les substances actives couvertes par un CEP qui ne mentionne pas de date de retest, les données de stabilité à l'appui et la période de retest doivent être fournies. Si aucune période de retest n'est définie, il convient d'indiquer que la substance active est testée immédiatement avant la fabrication du produit médicamenteux.

La durée de validité maximale après extrapolation ne doit pas être supérieure au double, ni dépasser de plus de douze mois la période couverte par les données de stabilité en temps réel obtenues avec un ou plusieurs lots représentatifs. Toutefois, la prolongation de la durée de conservation au-delà de la durée prévue des études de stabilité à long terme n'est pas acceptable.

Pour les médicaments biologiques:

- La périodicité des tests de stabilité doit normalement suivre les intervalles définis à l'ICHQ5C.
- Une période de retest (telle que définie dans la ligne directrice ICH Q1A) ne s'applique pas aux substances actives biologiques / issues de la biotechnologie.

V. Partie P – de l'IMP TEST objet d'un EC, non encore autorisé :
5.1. QTPP (Quality Therapeutique Product Profil) :

Un IMP en cours de développement clinique est un produit dont le Profil Qualité (QTPP) est encore en cours d'évolution et d'optimisation. Il est donc objet de modifications, qui peuvent justement découler des résultats de l'EC pour lequel le demandeur a déposé son dossier. Le tableau suivant présente le QTPP d'un IMP au stade d'EC :

Informations sur le QTPP, disponibles au stade d'un EC pour un IMP TEST non encore autorisé		
Formulation	Composition	La formulation qualitative et quantitative (au moins approximative) des composants, y compris la substance active et les excipients, est généralement disponible.
	Forme pharmaceutique	Doit être définie (ex. : comprimé, gélule, solution injectable), car elle impacte le mode d'administration et la biodisponibilité de l'IMP lors de l'EC.
	Système conditionnement (primaire)-Fermeture	Une première version du conditionnement primaire (ex. : flacon en verre, blister, seringue préremplie) est souvent définie pour garantir la protection du produit lors de l'EC.
Profil des impuretés: - Impuretés organiques - Impuretés élémentaires - Solvants résiduels		Les données sur les impuretés doivent être anticipées ou partiellement disponibles, mais ne sont pas encore définitives à ce stade. Les données disponibles à fournir, sont fondées sur les connaissances du procédé de fabrication de la substance active, et les données conclues au stade de développement préclinique. • Les données sur les impuretés organiques : sont issues des connaissances disponibles sur le processus de fabrication ou de dégradation de la substance active. • Les impuretés élémentaires : sont évaluées selon l'ICH Q3D. • Les solvants résiduels : issus de la fabrication, sont à contrôler selon ICH Q3C.
Autres spécifications	Teneur en substance active	Doit être spécifiée avec une valeur cible et un intervalle acceptable.
	Qualité microbiologique	Surtout pour les formes non stériles ou administrées par voie orale, topique, etc. Pour les formes stériles, le test de stérilité doit satisfaire aux exigences en vigueur, comme pour les médicaments déjà autorisés.

Informations sur le QTPP, disponibles au stade d'un EC pour un IMP TEST non encore autorisé		
	Autres Attributs Qualité Critiques (AQC)	Comme la granulométrie, la dissolution, le pH, etc. Ces attributs influencent la performance clinique du produit et notamment sa biodisponibilité in vivo. Et peuvent justement, être aussi objet d'investigation au stade de l'EC. Et sont donc fournies à titre informatif seulement.
Stabilité	Données de stabilité	Même à un stade précoce, des études accélérées et à temps réel doivent être entamées, de préférence, selon ICH Q1A et l'ICHQ5C. Pour les IMP en phases précoces de développement clinique, les exigences peuvent être allégées et adaptées.
	Conditions de conservation avec une date d'expiration/ ou/ date limite recontrôle.	Sont à préciser, comme la température, l'humidité, etc. (ex. : ≤ 25 °C, protéger de la lumière). Définir une date de péremption ou de recontrôle avant utilisation chez les participants.
	Conditions de transport	Sont à définir même au stade de l'EC. Elles sont importantes pour la manipulation de l'IMP au(x) site(s) clinique(s) (ex. température contrôlée, durée de conservation, etc.). En effet les BPF, y compris les bonnes pratiques de distribution et de stockage sont à respecter pour les médicaments expérimentaux, conformément à la LD. 13 du guide BPF ; pour protéger les participants, et ne pas biaiser les résultats de l'EC à conduire, notamment ceux liés à l'innocuité ou le manque d'efficacité ; qui peuvent être dus à des médicaments de qualité inférieure et non pas à l'IMP TEST lui-même.

5.2. Documentation Qualité requise :

5.2.1. Section P.1. Description et composition de l'IMP :

- Fournir la composition unitaire qualitative et quantitative de l'IMP TEST. Indiquant la fonction de chaque composant.
- Inclure la description du ou des diluants associés le cas échéant.
- Pour les radiopharmaceutiques, spécifier la radioactivité par unité (en Becquerel) à une date donnée, et à un temps donné.

5.2.2. Section P.2. Développement pharmaceutique :

En cas de nouvelles formes pharmaceutiques, ou de formes pharmaceutiques complexes, inclure une discussion et justification résumées, notamment pour les propriétés impactant la biodisponibilité et innocuité le cas échéant.

Pour les produits nécessitant une préparation supplémentaire (par exemple, reconstitution, dilution, mélange), la compatibilité avec les matériaux utilisés (par exemple, solvants, diluants, matrice) doit être démontrée et la méthode de préparation doit être résumée.

5.2.3. Section P.3. Fabrication :

- Nom, adresse du fabricant de l'IMP TEST. Le certificat BPF correspondant est à joindre au niveau de la partie annexe.
- Préciser et discuter la formule de lot du biobatch. Elle doit être représentative de celle de production à échelle commerciale (si un lot pilote est utilisé, il doit représenter au moins 1/10 de la taille du lot industriel ou 100 000 unités, pour les formes orales solides).
- Fournir une discussion des étapes critiques du procédé de fabrication.

5.2.4. Section P.4. Excipients :

- Fournir les spécifications et BA des excipients utilisés.
- Fournir les informations sur les nouveaux excipients, le cas échéant.
- Fournir les certificats TSE des excipients à la partie annexe.

5.2.5. Section P.5. Contrôle du de l'IMP :

Spécifications.

- A fournir.

Analyses de lots.

- Les résultats d'analyses de lots doivent être fournis.
- La date de fabrication de l'IMP, ainsi que le fabricant sont à préciser.
- Définir sur le BA une date limite de recontrôle à laquelle l'IMP doit être réanalysé pour libération, avant son utilisation auprès des participants, ou une date de péremption préliminaire si disponible.
- Le profil des impuretés de l'IMP destiné à l'EC doit être comparable, sur les plans qualitatif et quantitatif, aux produits testés, utilisés dans les études de toxicologie.

Caractérisation des impuretés.

- Les impuretés additionnelles et les produits de dégradation observés dans le produit à tester, et non décrits dans la partie S, doivent être identifiés et quantifiés si nécessaire.

Justification des spécifications.

- Fournir les justifications des limites de spécifications établies.
- Fournir la liste des solvants résiduels utilisés dans la fabrication, s'il y a lieu.
- Fournir le rapport d'évaluation des risques des impuretés élémentaires dans l'IMP, selon le guideline ICHQ3D.

5.2.6. Section P.6. Substances de référence :

- Fournir les BA des substances de référence utilisées.

5.2.7. Section P.7. Système conditionnement-fermeture :

- Fournir une brève description du système conditionnement-fermeture.
- Fournir les BA des articles de conditionnement primaire.

5.2.8. Section P.8. Stabilité :

Fournir les données de stabilité disponibles du produit fini au stade de l'essai clinique en accéléré et à long terme.

Pour les essais cliniques de phases précoces, des données de stabilité limitées mais scientifiquement justifiées peuvent être acceptées, sous réserve de conditions de stockage contrôlées et d'un plan de stabilité progressif.

Les guidelines ICHQ1A et ICHQ5C ne sont pas obligatoires, ni entièrement applicables, mais peuvent servir de référence pour mener les essais de stabilité d'un IMP.

Fournir les conditions de conservation et de manipulation, le cas échéant. Ainsi qu'une date limite d'utilisation à laquelle l'IMP est à contrôler avant utilisation chez les participants.

VI. Partie A. Annexes :

- Certificats BPF des fabricants de(s) substance active(s).
- Pour l'IMPS TEST :
 - Autorisation de fabrication (précisant les formes pharmaceutiques autorisées).
 - Certificat BPF valide* (*pour les produits à la fabrication locale, en cas de certificat BPF caduque, fournir les justifications nécessaires, avec le résumé du rapport de la dernière inspection menée par l'AMMPS et, quand disponible, la dernière inspection menée par toute ANR ou instance compétente (tel que l'OMS), s'il y a lieu).
- Certificat TSE de la substance active et des excipients utilisés.
- Pour les IMP biologiques : fournir une évaluation du risque lié à une éventuelle contamination virale dans cette section.
- Pour l'IMP comparateur : fournir le RCP, le nom et adresse du fabricant, le marché d'achat du produit, le numéro de lot et la date de péremption.

VII. Exigences spécifiques :

7.1. Aux IMPs TEST objet d'EC autorisé par une autorité de référence (cas de Reliance)

Dans ce cas, l'évaluation Qualité du médicament expérimental test est simplifiée. L'autorisation de l'EC du pays d'origine, accompagnée de l'attestation de 'Sameness**' du produit expérimental TEST démontrant qu'il s'agit du même produit déposé à l'AMMPS, sont requises.

**On entend par 'sameness du produit' que deux produits ont les mêmes caractéristiques essentielles (c.à.d. le produit soumis pour faire l'objet du mécanisme de reliance, et le produit approuvé par l'autorité de régulation de référence devraient être essentiellement identiques). En plus, les résultats des études appuyant la Qualité, Efficacité et Innocuité de la demande d'autorisation, ainsi que les indications et conditions d'utilisation devraient être les mêmes. Bien que la décision de l'AMMPS prend en considération l'autorisation de l'autorité de référence, le demandeur est tenu de déposer la documentation complète du dossier du médicament, selon le format CTD.

7.2. Aux IMPs TEST et COMPAREUR déjà autorisés :

Pour les IMP autorisés par une AMM ou une ATU, l'IMPD est un dossier simplifié comme résumé dans le tableau ci-après :

Tableau 1. Contenu d'un IMPD simplifié				
Type d'évaluation précédente		Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
L'IMP dispose d'une AMM ou d'une ATU au Maroc ou à l'étranger, délivrée par une autorité de référence (y compris les médicaments préqualifiés OMS)	Utilisation conforme à l'AMM/ATU	RCP		
	Utilisation non conforme à l'AMM/ATU	RCP	RCP + nouvelles données si nécessaire	RCP + nouvelles données si nécessaire
	Utilisation après modification de l'IMP (produit fini) (ex : encapsulation pour mise en gélule)	Parties P & A du module 3 ¹	RCP	RCP
Une autre forme pharmaceutique ou autre dosage de l'IMP dispose d'une AMM au Maroc ou à l'étranger, délivrée par une autorité de référence (y compris les médicaments préqualifiés OMS) ET L'IMP est fourni par le titulaire d'AMM		RCP + P + A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
L'IMP ne dispose d'aucune AMM MAIS La substance active (SA) entre dans la composition d'un médicament disposant d'une AMM au Maroc ou à l'étranger, délivrée par une autorité de référence (y compris les médicaments préqualifiés OMS)	Substance active fournie par le fabricant visé par l'AMM	RCP + P + A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
	Substance active fournie par un autre fabricant que celui visé par l'AMM	RCP + S + P + A	RCP + Nouvelles données	RCP + Nouvelles données
L'IMP a été l'objet d'un précédent dossier	Aucune nouvelle donnée disponible	Référence au IMPD précédemment soumis à l'AMMPS et copie de l'autorisation de l'EC délivrée		

¹ Les 3 parties du module 3 d'un IMPD, sont la partie S pour la substance active, la partie P pour le Produit fini et la partie A pour les Annexes.

Tableau 1. Contenu d'un IMPD simplifié				
Type d'évaluation précédente		Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
L'IMP a été l'objet d'un précédent dossier d'autorisation d'EC, autorisé par l'AMMPS ²	Nouvelles données disponibles	+ Nouvelles données	+ Nouvelles données	+ Nouvelles données
ET L'IMP n'est pas modifié	IMP utilisé dans des conditions différentes de celles de l'essai précédent auquel il fait référence	+ Nouvelles données si approprié	+ Nouvelles données si approprié	+ Nouvelles données si approprié

7.2.1. Cas d'un IMP déjà autorisé non-modifié :

Étant donné qu'il s'agit de médicaments ayant déjà obtenu une AMM, seuls les bulletins d'analyse (BA) sont à fournir, avec les numéros d'autorisation (imprimés sur les étuis), et les RCP* (*du TEST et du COMPARATEUR, l'évaluateur peut consulter la composition des produits sur les RCP). La partie S ou P peut être demandée, le cas échéant, comme décrit dans le tableau 1.

Les BA doivent préciser :

- Le nom du fabricant du produit fini et le pays d'origine,
- Les dates de fabrication et de péremption,
- Et le numéro de lot.

7.2.2. Cas d'un IMP déjà autorisé modifié :

En plus des éléments à fournir décrit à la section précédente (6.2.1), l'IMPD est à compléter par :

- Une description résumée de la modification (en précisant son type IA, IB ou II).
- Un commentaire sur son impact sur la Qualité de l'IMP. Avec les parties du module 3 CTD modifiées.
- Une autorisation de la modification de l'autorité de régulation du pays d'origine, si existe. A défaut, la documentation Qualité requise selon les exigences en vigueur relatives aux modifications des médicaments à usage humain.

Note : Il est à souligner que l'évaluation de la modification incombe à l'évaluateur RQ/modification quand le dossier lui sera attribué, pour éviter toute duplication des activités réglementaires. L'évaluateur IMP s'appuie sur cette documentation, notamment les parties du dossier CTD modifiées, dans le cadre de la vérification Qualité de l'IMP uniquement.

² Si le dossier a été soumis par un autre demandeur dans le cadre d'un précédent essai clinique, ou si une partie du dossier a été déposée en parallèle par un autre demandeur, il y a lieu de présenter une lettre émanant de ce demandeur, dans laquelle il autorise à faire référence à ce dossier et à l'essai concerné.

7.3. Aux médicaments TEST et RÉFÉRENCE objet d'un essai de Bioéquivalence :

7.3.1. Partie S. Substance active (pour le médicament TEST uniquement) :

- Si la substance active possède un CEP, le dépôt d'un CEP valide, avec la déclaration d'accès, est suffisant.
- Si non, joindre le certificat BPF du fabricant. Et fournir les spécifications de la substance active.
- Fournir les BA de la substance active (au moins 1 lot), en précisant le nom et l'adresse du fabricant, le numéro de lot et les dates de fabrication et de péremption.
- Les solvants résiduels et les impuretés élémentaires, ajoutés intentionnellement au cours de la fabrication, sont à lister.

7.3.2. Partie P. IMP :

- Pour l'IMPS TEST, fournir :

- Autorisation de fabrication (précisant les formes pharmaceutiques autorisées), en précisant le nom et l'adresse du fabricant.
- Certificat BPF valide* (*pour les produits à la fabrication locale, en cas de certificat BPF caduque, fournir les justifications nécessaires, avec le résumé du rapport de la dernière inspection menée par l'AMMPS et, quand disponible, la dernière inspection menée par toute ANR ou instance compétente (tel que l'OMS), s'il y a lieu).

- Fournir la composition unitaire qualitative et quantitative du médicament TEST (y compris la forme sel de la substance active), en précisant le type du conditionnement primaire.

- Fournir les spécifications du produit TEST, avec les justifications des spécifications sous forme de tableaux.

- Fournir les BA générés par l'EPI demandeur, pour les deux IMPs (TEST et RÉFÉRENCE) objet de l'étude (ou à défaut, des lots représentatifs des biobatches), en précisant les numéros de lot :

- La différence de teneur en substance(s) active(s) ne doit pas dépasser les $\pm 5\%$ entre le TEST et la RÉFÉRENCE.
- Les résultats de contrôle des deux IMPs, notamment les impuretés, doivent respecter les limites de spécifications acceptables, selon les exigences réglementaires en vigueur, applicables aux médicaments déjà autorisés.

- Fournir la taille du lot du médicament TEST par rapport à la taille destinée à la commercialisation. Elle doit être représentative de celle de production à échelle commerciale (si un lot pilote est utilisé, il doit représenter au moins 1/10 de la taille du lot industriel ou 100 000 unités, pour les formes orales solides).

- Fournir les certificats TSE des excipients du produit TEST. En cas d'utilisation d'un nouvel excipient, fournir ses spécifications et son BA.

- Pour le médicament TEST, un recul sur les données de stabilité du produit fini, de 1 mois, ou plus, est suffisant pour les données de stabilité fournies dans l'IMPD, dans le respect des conditions ICH (conditions accélérées et long terme) :

- Fournir un engagement de compléter les études de stabilité pour le biobatch.
- Les conditions de conservations sont à préciser, ainsi que la date limite d'utilisation, à laquelle un recontrôle est nécessaire avant utilisation chez les participants.

- Pour le médicament de référence, fournir le nom du médicament, la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, la date de péremption et le type du conditionnement primaire. Préciser le nom du fabricant et le pays d'achat du médicament de référence.

7.4. Aux PLACÉBOS utilisés dans le groupe contrôle d'un EC :

- Fournir le nom et l'adresse du fabricant, avec son certificat BPF valide* (*pour les produits à la fabrication locale, en cas de certificat BPF caduque, fournir les justifications nécessaires, avec le résumé du rapport de la dernière inspection menée par l'AMMPS et, quand disponible, la dernière inspection menée par toute ANR ou instance compétente (tel que l'OMS), s'il y a lieu).
- Fournir l'autorisation de fabrication (précisant les formes pharmaceutiques autorisées).
- Fournir la composition unitaire qualitative et quantitative du PLACÉBO.
- Fournir les spécifications et son BA.
- Fournir les certificats TSE des excipients. En cas d'utilisation d'un nouvel excipient, fournir ses spécifications et son BA.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1]. EMA 2022, Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2)

[2]. EMA 2022, Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2)

[3]. African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) 2019, template for the quality assessment of clinical trial applications. Accessible en ligne le 29/08/2025 sous le lien [Avaref Quality Assessment Template of Clinical Trial Applications, 11 septembre 2019]

[4]. ansm 2018, Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) ; TOME I

[5]. WHO 2022, TRS No. 1044 Annex 7, WHO Good Manufacturing Practices for investigational Products

[6]. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication : LD13. Fabrication des médicaments expérimentaux

[7]. Paul NEWTON and al. 2015, Quality assurance of drugs used in clinical trials: proposal for adapting guidelines, BMJ 2015; 350:h602

HISTORIQUE DES RÉVISIONS

Version	Date	Modification apportées
1.0	02/02/2026	Création



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Institut - Maroc

Tel. +212 537 682 289 / +212 537 770 645

E-mail. contact@ammeps.gov.ma