

DECISION

N° **162** SDG/AMMPS/26 du **20 AVR. 2026** relative à la validation des Etudes de
Bioéquivalence et ou de bioexonération pour les médicaments commercialisés

Le Directeur Général de l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé

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) ;

Vu la loi n°10-22 relative à la création de l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé, promulguée par le Dahir n°1-23-54 du 23 hija 1444 (12 juillet 2023) ;

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 chaoual regeb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.

Vu le décret N° 2-17-429 du 1er mars 2019 modifiant et complétant le décret du 12 juin 2012 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques notamment son **article 4**.

Vu les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc

Vu les listes de classification BCS 'Biowaiver lists' de la WHO et la liste de l'US FDA.

Décide

Article premier : Objet

La présente décision a pour objet de définir les modalités de mise en œuvre d'un plan de soumission des études de bioéquivalence pour les médicaments commercialisés et qui n'ont pas fait l'objet de validation des études de bioéquivalence ou d'exonération dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché, de renouvellement quinquennal ou de modifications des médicaments à usage humain.



Elle précise les modalités pratiques d'application de **l'article 4, du Décret ° 2-17-429 du 1er mars 2019 modifiant et complétant le décret n°2-12-198 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques**, relatif à l'exigence de la démonstration de la bioéquivalence dans le cadre des demandes de renouvellement de l'AMM des médicaments génériques.

Cette décision vise à renforcer la conformité réglementaire des médicaments commercialisés ; à adopter une approche graduée et fondée sur le risque pour la conduite des études de bioéquivalence et de bioéquivalence et à garantir la continuité de l'accès aux médicaments tout en assurant la protection de la santé publique.

Article 2 : Champ d'application

Relèvent du champ d'application de la présente décision les médicaments génériques déjà enregistrés qui, à la date de son entrée en vigueur, n'ont pas encore démontré leur bioéquivalence et appartenant aux catégories suivantes :

- Les médicaments génériques à marge thérapeutique étroite;
- Les médicaments génériques à libération modifiée (LP, SR, CR, etc.) ;
- Les médicaments génériques appartenant aux classes thérapeutiques et formes pharmaceutiques de priorités 1, 2 et 3;
- Les médicaments avec un signal de pharmacovigilance confirmé, lié à la « perte d'efficacité » / ou à la « déstabilisation » après substitution

Article 3 : Modalités de priorisation

Sont considérés comme prioritaires pour la soumission d'une étude de bioéquivalence les groupes suivants :

a) Médicaments de priorité 1

- Médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- Médicaments critiques, de formes orales solides, pour pathologies graves ou engageant le pronostic vital, de classe BCS II/IV et non classés (classe BCS inconnue).



b) Médicaments de priorité 2

- Médicaments à libération modifiée ;
- Médicaments de formes orales solides, d'intérêt de Santé Publique, de classes BCS II et IV et non classés (classe BCS inconnue).

c) Médicaments de priorité 3

- Médicaments critiques, de formes orales solides, pour pathologies graves ou engageant le pronostic vital, de classe BCS I et III;
- Médicaments d'intérêt de Santé Publique, de classe BCS I et III, de formes orales solides ;
- Médicaments objet de bioexonération basée sur les formes, pour les formes inhalées à administration et action locales

d) Autres Médicaments

La démonstration de la bioéquivalence ou de bioexonération peut concerner également tout médicament générique avec signal de pharmacovigilance lié à la «perte d'efficacité», ou à la «déstabilisation» après substitution, dès confirmation du signal, et suite à une décision émise par le Centre des Vigilances Sanitaires et Gestion des Risques.

Ne sont pas concernés par une priorisation les médicaments objet d'une bioexonération basée sur les formes pharmaceutiques, **en solution aqueuse (injectables, orales, ophtalmiques, auriculaires, etc)**, et autres formes topiques, à usage local.

Article 4 : Conditions de soumission

Pour les médicaments identifiés comme prioritaires, les données à fournir à l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé selon la classification des médicaments conformément à la réglementation en vigueur et aux lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc :

- Une étude de bioéquivalence *in vivo*;
- Une étude de bioexonération avec justification scientifique.



Étude de bioéquivalence

Les dossiers sont soumis selon le format CTD, au niveau de la section 5.3.1 (Rapport des études biopharmaceutiques) du Module 5, avec les parties suivantes :

- Partie 5.3.1.2 : Rapport des études de bioéquivalence et de biodisponibilité comparative réalisées ;
- Partie 5.3.1.4 : Rapports de la bioanalyse et sa validation correspondante ;
- Partie 5.3.1.3 : Données des essais de dissolution comparative *in vitro* associées, s'il y a lieu.

Les dossiers de bioéquivalence doivent comporter également :

- Protocoles des études ;
- Bulletins d'analyse des médicaments (test et référence) objets de l'étude ;
- Documentation de l'agrément du Centre de Bioéquivalence.

Étude de bioexonération

Les dispenses des études de bioéquivalence sont présentées également au niveau du Module 5 pour les médicaments éligibles à cette dispense.

Médicaments test et de référence

Le médicament de référence doit correspondre au comparateur de référence : princeps, comparateur OMS, ou à défaut, le comparateur national désigné par la commission de bioéquivalence.

Le médicament test doit provenir d'un lot de taille représentative de la taille du lot industriel (lot industriel, ou lot pilote tel que défini par l'article 21 du décret n°2-14-841 du 20 août 2015, relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain).

Article 5 : Plan et délais de soumission

Un plan de soumission avec des délais est mis en place par l'AMMPS, il vise à :

- Prioriser les médicaments selon leur **niveau de risque sanitaire**
- Permettre une **mise en conformité réglementaire graduelle**
- Optimiser les capacités d'évaluation de l'Agence
- Garantir la continuité d'approvisionnement des médicaments



Le tableau ci-dessous résume les **délais de soumission** et la **documentation requise** selon les niveaux de priorité à partir de l'entrée en vigueur de la présente Décision.

Priorités	Délai de soumission	Documentation
Priorité 1 - Médicaments à marge thérapeutique étroite ; - Médicaments critiques, de formes orales solides, pour pathologies graves ou engageant le pronostic vital, de classes BCS II/IV et non classés (classe BCS inconnue).	12 à 36 mois	- dossier de bioéquivalence ou - dossier de bioexonération, avec justification scientifique appropriée, pour les molécules non classée selon le système BCS
Priorité 2 - Médicaments à libération modifiée ; - Médicaments de formes orales solides, d'intérêt de Santé Publique, de classes BCS II et IV et non classés (classe BCS inconnue).	60 mois	- dossier de bioéquivalence ou - dossier de bioexonération, avec justification scientifique appropriée, pour les molécules non classée selon le système BCS
Priorité 3 Médicaments critiques, de formes orales solides, pour pathologies graves ou engageant le pronostic vital, de classes BCS I et III . Priorité 3 - Médicaments d'intérêt de Santé Publique, de classes BCS I et III, de formes orales solides, objet de bioexonération basée sur le système de classification BCS ; - Médicaments objet de bioexonération basée sur les formes, pour les formes inhalées à administration et action locales.	36 mois à 38 mois	- Dossier de bioéquivalence <i>Dossier de bioexonération</i> <i>Dans ce cas aucune exigence systématique d'étude de bioéquivalence in vivo n'est imposée ; toutefois, le titulaire d'AMM peut opter pour une étude de bioéquivalence pour appuyer son dossier</i>

Les EPI sont tenus de déposer les dossiers de bioéquivalence en respectant l'ordre des priorités.



Article 6 : Engagements du titulaire de l'AMM

Les établissements pharmaceutiques industriels (EPI) sont tenus de :

- Élaborer et soumettre un **calendrier de soumission des dossiers** en mettant en place une liste avec classification selon les priorisations citées ci-dessus.
- Respecter le plan approuvé par l'AMMPS.
- Soumettre les données de bioéquivalence ou de bioexonération dans les délais impartis
- Réaliser les études conformément aux **Bonnes Pratiques Cliniques et Bonnes Pratiques de Laboratoire**.

Article 7 : Mesures en cas de non-conformité

En cas de :

- Non-dépôt des études de bioéquivalence ou de la justification de bioexonération dans les délais ;
- Résultats non conformes répétés de bioéquivalence, ou de bioexonération, sans action corrective adéquate ;

L'AMM pourrait être suspendue ou retirée conformément aux articles 14 et 15 de la Loi 17.04. Ces mesures seront prises en coordination avec les services compétents du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale et en **tenant compte de la disponibilité des alternatives thérapeutiques**.

Article 8 : Listes en annexe

Les listes des médicaments soumis à l'obligation de démonstration de la bioéquivalence ou de la bioexonération, en annexe sont fournies à titre indicatif et peuvent faire l'objet de mise à jour selon les nouvelles données disponibles.

Article 9 : Entrée en vigueur de la décision

La présente décision entre en vigueur **six (6) mois après** sa date de signature et sera publiée sur le site officiel du Ministère de la Santé et de la Protection sociale et sur le site de l'AMMPS.

Le Directeur général de l'AMMPS

Agence Marocaine du Médicament
et des Produits de Santé
Professeur Samir AHID
Directeur Général

ANNEXE
**Liste des médicaments soumis à l'obligation de démonstration
de la bioéquivalence ou de la bioexonération**

1. Médicaments à marge thérapeutique étroite (formes orales systémiques) :
Bioéquivalence requise

DCI concernées
• AMINOPHYLLINE
• CARBAMAZEPINE
• CLINDAMYCINE HYDROCHLORIDE
• CLONIDINE
• CYCLOSPORINE
• DIGOXINE
• DISOPYRAMIDE PHOSPHATE
• DYPHYLLINE
• FLECAINIDE
• GUANETHIDINE SULFATE
• ISOPRENALINE
• ISOPROTERENOL SULFATE
• LEVOTHYROXINE
• LITHIUM CARBONATE
• METAPROTERENOL SULFATE
• MINOXIDIL
• OXTRIPHYLLINE
• PHÉNYTOÏNE
• PRAZOSINE HYDROCHLORIDE
• PRIMIDONE
• PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDE
• QUINIDINE GLUCONATE
• QUINIDINE SULFATE
• TACROLIMUS
• THÉOPHYLLINE
• TOPIRAMATE
• VALPROATE DE SODIUM
• WARFARIN SODIUM



2. Médicaments pour pathologies graves ou engageant le pronostic vital (formes orales systémiques)

2.1 Antirétroviraux (ARV) oraux (composés individuels et combinaisons fixes)

DCI concernées
• DACLATASVIR
• DIDANOSINE
• DOLUTÉGRAVIR
• EFAVIRENZ
• EMTRICITABINE
• ENTECAVIR
• LAMIVUDINE
• LEDIPASVIR
• LOPINAVIR
• NEVIRAPINE
• RIBAVIRINE
• RITONAVIR
• SOFOSBUVIR
• STAVUDINE
• TENOFOVIR
• VELPATASVIR
• ZIDOVUDINE

2.2 Antituberculeux oraux de première ligne (composés individuels et combinaisons fixes)

DCI concernées
• ÉTHAMBUTOL
• ISONIAZIDE
• PYRAZINAMIDE
• RIFAMPICINE



2.3 Anticancéreux oraux et antiémétiques pour chimiothérapie

DCI concernées
• ABIRATERONE
• ANASTROZOLE
• BICALUTAMIDE
• CAPÉCITABINE
• DASATINIB
• ERLOTINIB
• EVEROLIMUS
• EXEMESTANE
• FLUTAMIDE
• GEFITINIB
• GRANISETRON
• HYDROXYCARBAMIDE
• IBRUTINIB
• IMATINIB
• LENALIDOMIDE
• LERTOZOLE
• METHOTREXATE
• ONDANSETRAN
• PALBOCICLIB
• PALONOSETRON / NETUPITAN
• SORAFENIB
• SUNITINIB
• TAMOXIFENE
• TEGAFUR / URACIL
• TEMOZOLOMIDE
• THALIDOMIDE



2.4 Médicaments immunosupresseurs indiqués pour greffe ou maladies auto-immunes graves

DCI concernées
• AZATHIOPRINE
• DIMETHYL FUMARATE
• MYCOPHENOLATE MOFETIL
• CHLOROQUINE
• HYDROXYCHLOROQUINE

2.5 Autres médicaments critiques définis avec les experts nationaux (Exp. DANTROLENE, DEFERASIROX, NITISINONE).

3. Formes orales à libération modifiée (quelle que soit la classe) – bioéquivalence requise

DCI concernées
• ALFUZOSINE LP
• AMBROXOL LP
• CIPROFLOXACINE LP
• CLARITHROMYCINE LP
• CYCLOBENZAPRINE LP
• DIDANOSINE LP
• DILTIAZEM LP
• GLICLAZIDE LM
• IBUPROFENE LP
• INDAPAMIDE LP
• ISRADIPINE LP
• KETOPROFENE LP
• METFORMINE LP
• NIFEDIPINE LP
• QUETIAPINE LP
• RIVASTIGMINE LP
• ROTIGOTINE LP



DCI concernées
• TAMSULOSINE LP
• TOLTERODINE LP
• TRAMADOL LP
• TRIMETAZIDINE LM
• VENLAFAXINE LP
• VERAPAMIL LP

4. Médicaments d'intérêt de Santé Publique

- Antiépileptiques (non listées parmi les marges thérapeutiques étroites)
- Antihypertenseurs (anticalciques, ARA II, bêtabloquants, diurétiques, IEC, etc)
- Antiangineux
- Antiagrégants plaquettaires
- Antithrombotiques
- Antiarythmiques
- Antithyroïdiens
- Antidiabétiques oraux
- Hypolipémiantes
- Antigoutteux
- Médicaments de l'hypertrophie bénigne de prostate (Alphabloquants, inhibiteurs de 5-alpha-réductase)
- Psychotropes oraux (antidépresseurs, benzodiazépines, antipsychotiques, thymorégulateurs, hypnotiques, etc.)
- Antiparkinsoniens
- Médicaments anti-démence (maladie d'Alzheimer)
- Antibiotiques et autres anti-infectieux, listés parmi les médicaments essentiels
- Contraceptifs oraux.

