

قرار وزير الصحة رقم بتاريخ (.....) يحدد شروط إنجاز
دراسات التكافؤ الحيوي بالنسبة للأدوية الجنيسة وشروط الإعفاء منها

وزير الصحة،

المملكة المغربية

وزارة الصحة

بناء على القانون رقم 04-17 بمثابة مدونة الأدوية والصيدلة الصادر بتنفيذه الظهير الشريف رقم
1-06-151 بتاريخ 30 من شوال 1427 (22 نونبر 2006) لاسيما المادتين 2 و 8 منه،

بناء على المرسوم رقم بتاريخ (.....) يغير و يتم المرسوم رقم 2-12-
198 بتاريخ 21 من رجب 1433 (12 يونيو 2012) يتعلق بالتكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة.

قرر ما يلي:

الباب الأول:

شروط إنجاز دراسات التكافؤ الحيوي

الفرع الأول:

تصميم دراسة التكافؤ الحيوي

المادة الأولى:

تعتمد عدد الدراسات وتصميمها على خصائص المادة الفاعلة الفيزيوكيميائية وخصائص حركيتها
الصيدلية وتناسبيتها في التركيبة ويجب تبريرها على إثر ذلك.

المادة 2: إذا تمت المقارنة بين صيغتين، فإنه ينصح بدراسة واحدة عشوائية ومنقاطعة وجرعة
واحدة وعلى فترتين وفي سلسلتين.

يجب الفصل بين فترات العلاج بفترة تطهير كافية لضمان وجود تركيزات الأدوية تحت السقف الأدنى للتكميم البيوتحليلي عند كافة الأشخاص في بداية الفترة الثانية. وفي هذه الحالة، يجب التوفر على الأقل خمسة من أنصاف حياة ($t_{2/1}$) نهاية للإزالة لبلوغ هذا الهدف.

يمكن في بعض الحالات، شريطة أن يكون تصميم الدراسة والتحليلات الإحصائية مسوغة علمياً، اعتبار نماذج أخرى:

- التصميم بالتوازي لمواد فاعلة ذات أنصاف حياة طويلة
- التصميم المكرر لمواد فاعلة ذات خصائص حركية صيدلانية جد متغيرة.

يتم قبول إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي بجرعات متعددة عند المرضى، إلا إذا تعذر إنجاز الدراسة بجرعة واحدة لدى المتطوعين السليمين لأسباب تتعلق بقدرة التحمل أو عند استحالة إنجاز الدراسة بجرعة واحدة عند المرضى.

الفرع الثاني:

معايير اختيار المشاركين

المادة 3 : يجب أن يستند عدد الأشخاص المشاركين في دراسة التكافؤ الحيوي على حساب الحجم المناسب للعينة. لا يجب أن يقل عدد الأشخاص الخاضعين للتقييم في دراسة التكافؤ الحيوي عن 12 شخصاً.

المادة 4 : للحد من التقلب الغير المتصل بالاختلافات بين المواد، يجب إنجاز دراسات التكافؤ الحيوي عند المتطوعين السليمين، ما لم يظهر الدواء مشاكل متعلقة بالسلامة تجعل استعماله عند هؤلاء المتطوعين غير أخلاقي.

المادة 5 : يجب أن تحدد في بروتوكول دراسة التكافؤ الحيوي كل من معايير الإدراج و الإقصاء و يجب أن يتراوح عمر المشاركين ما بين 18 و 55 سنة و أن يتوفروا على مؤشر كتلة الوزن بين 18,5 و 30 كلغ/م². يجب أن يفحص المشاركين اعتماداً على سوابقهم الطبية و فحوصاتهم الفيزيائية و كذا تحاليلهم البيولوجية.

يمكن أن ينتمي المشاركون لكلا الجنسين مع الأخذ بعين الاعتبار الخطر بالنسبة للنساء في سن الإنجاب و يستحب أن يكون المشاركون غير مدخنين و ليس لهم سوابق في تعاطي الكحول أو المخدرات.

يمكن دراسة النمط الظاهري Génotypage أو النمط الجيني Phénotypage أو أحدهما، لأسباب تتعلق بالسلامة أو بالحركية الدوائية.

المادة 6 : يجب أن تكون في دراسات التصميم بالتوازي، مجموعات العلاج (المرجعي و الجنيس) قابلة للمقارنة مع الأخذ بعين الاعتبار جميع المتغيرات المعروفة التي يمكن أن تؤثر في الحركية الدوائية للمادة الفاعلة كالسن و وزن الجسم و الجنس و الأصل العرقي و التدخين و الحالة الأيضية. و يعتبر هذا شرطا مسبقا و أساسيا لصحة نتائج دراسات التصميم بالتوازي.

إذا كان للمادة الفاعلة موضوع الدراسة آثارا سلبية صيدلانية أو قد تشكل أخطارا غير صحية لدى المتطوعين السليمين، فمن الضروري استبدال المتطوعين السليمين بمشاركين مرضى مع الجرس على الإشراف على ذلك وتقديم كل الاحتياطات اللازمة والمناسبة.

الفرع الثالث :

إجراء دراسة التكافؤ الحيوي

المادة 7 : يجب أن تكون شروط الدراسة موحدة للتقليل من تغير العوامل الداخلة باستثناء العوامل المتعلقة بالمواد التي تم إختبارها لذا يوصى أن يكون كل من النظام الغذائي و تناول السوائل و ممارسة التمارين الرياضية موحدا.

يجب تحديد في أي وقت من اليوم يتم تقديم وجبات للأكل و يجب أن تصل فترة صيام المشاركين على الأقل ثمان ساعات قبل استعمال المواد، ما لم يبرر خلاف ذلك.

المادة 8: يمكن أن يؤثر تناول السوائل على المرور المعدي للأشكال الصيدلية المستعملة عن طريق الفم، ويجب أن تستعمل الأدوية (المرجعية و الجنيسة) بحجم محدد من الماء (150 مل إلى 250 مل).

المادة 9: إذا كان من اللازم إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي في حالة صيام، فلا يسمح بإدراج أي طعام خلال مدة أدنى يتم قياسها بالاعتماد على معلمات الحركية الصيدلية للدواء.

يجب أن تكون الوجبات المتأولة بعد أخذ الدواء موحدة وذلك فيما يخص التركيبة ومدة الاستعمال خلال فترة كافية من الزمن.

يجب أن تكون لحظة استعمال الدواء بالنسبة لتناول الطعام، مطابقة للتوصيات المنصوص عليها في ملخص خصائص المنتج الخاص بالدواء المرجعي وذلك في حالة وجوب إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي بعد تناول الوجبات.

في غياب أي توصية خاصة في ملخص خصائص المنتج للدواء المرجعي، يجب أن يتوقف الشخص المشارك عن الأكل ثلاثين دقيقة قبل تناول الدواء ثم يباشر تناول الأكل بعد مرور ثلاثين دقيقة عن ذلك.

المادة 10: يمنع الأشخاص من الأطعمة والمشروبات التي قد تتفاعل مع الدورة الدموية، ووظائف الجهاز الهضمي والكبد والكلية (مثل المشروبات الكحولية أو بعض عصائر الفاكهة كعصير الليمون الهندي) خلال فترة كافية قبل وخلال الدراسة.

المادة 11: لا ينبغي على الأشخاص المشاركين في الدراسة تناول أي دواء آخر مصاحب (بما في ذلك العلاجات النباتية) لفترة كافية قبل وخلال الدراسة. ويسمح باستعمال وسائل منع الحمل.

في حالة استعمال ضروري لعلاج مصاحب أو عند استعمال الشخص المشارك، ولو مرة واحدة، لأدوية أخرى كأدوية لعلاج آثار جانبية مثل الصداع، يجب الإبلاغ عن هذا الاستعمال (مع تحديد الجرعة ومدة تناول) ويجب معالجة ومناقشة الآثار المحتملة على نتائج الدراسة.

يجب استعمال أدوية مصاحبة كالمضادات الأيونية ومضادات التقيؤ بالنسبة لكل الأشخاص المشاركين، في حالات نادرة مرتبطة بأسباب تتعلق بالسلامة وقدرة التحمل. يجب في هذه الحالة مناقشة خطر تفاعل دوائي محتمل أو تدخلات بيوتحليلية قد تؤثر على النتائج.

الفرع الرابع:

أوقات أخذ العينات

المادة 12: يجب جمع عدد كاف من العينات لوصف الجانبية الحركية للتركيز البلازمي حسب المدة الزمنية $C=f(T)$. يجب أن يتضمن برنامج العينات، عينات مأخوذة بصفة متكررة ومحيطة ب T_{max} أي المدة الزمنية اللازمة لبلوغ التركيز الأقصى (C_{max}) من أجل تقدير موثوق به للحد الأقصى للتعرض. يجب تحديد برنامج أخذ العينات مسبقاً وذلك لتجنب بلوغ التركيز الأقصى (C_{max}) في النقاط الأولى من المنحنى $C=f(T)$.

المادة 13: يجب أن يغطي برنامج أخذ العينات جزءا مهما من المنحنى $C=f(T)$ لتقديم تقرير موثوق به للتعرض للدواء و لا يتأتى ذلك إلا إذا غطت المنطقة تحت منحنى التركيز البلازمي لاستعمال الدواء إلى آخر تركيز ملحوظ في المدة الزمنية $t[AUC_{(0-t)}$ والذي يغطي 80% من المنطقة تحت منحنى التركيز البلازمي المقدر استقرائيا في المدة الزمنية "الى ما لا نهاية" $t[AUC_{(0-\infty)}$

يجب الحصول على ثلاثة أو أربع عينات خلال المرحلة اللوغارتمية الخطية النهائية وذلك من أجل تقدير موثوق به لثابت السرعة النهائية للإزالة اللازم لتقدير موثوق به ل $AUC_{(0-\infty)}$.

لمقارنة مدى التعرض لمرحلة الامتصاص المغطاة إلى بلوغ 72 ساعة بالنسبة للتركيبات ذات تفريغ فوري، يمكن استبدال $AUC_{(0-t)}$ بالمنطقة تحت المنحنى للتركيز البلازمي لاستعمال الدواء خلال $(T=72h)$ $[AUC_{(0-72h)}$. في هذه الحالة، ليس من أن تكون فترة أخذ العينات تفوق 72 ساعة لتركيبات ذات تفريغ فوري وذلك بغض النظر عن نصف-حياة الدواء.

المادة 14: يجب جمع البول المستعمل كسائل لأخذ العينات البيولوجية خلال مدة لا تقل عن ثلاث مرات نصف حياة الإزالة النهائية.

لكن، بالنسبة للتركيبات ذات التفريغ فوري فإنه ليس من اللازم جمع البول خلال مدة تفوق 72 ساعة وذلك وفقا للتوصيات المتعلقة بأخذ العينات البلازمية. إذا تعين تحديد نسبة الإفراز فإنه ينبغي أن تكون فترات الجمع قصيرة قدر الإمكان خلال مرحلة الامتصاص.

الفرع الخامس

شروط الصيام أو بعد تناول وجبة قياسية

المادة 15: يتم إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي، على العموم، على مشاركين في حالة الصيام وذلك لكشف كل اختلاف محتمل بين تركيبتي الدواء المرجعي والدواء الجنيس.

يجب أن تنجز دراسة التكافؤ الحيوي على مشاركين في حالة الصيام، بالنسبة للأدوية التي ينصح ملخص خصائص دواءها المرجعي بأخذه صياما أو بمعزل عن تناول الطعام.

عندما يوصي ملخص خصائص الدواء المرجعي بأخذ الدواء بعد الوجبات فإنه يتم إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي عموما بعد تناول وجبة موحدة.

المادة 16: ينصح في دراسات التكافؤ الحيوي المنجزة بعد وجبة الأكل، بأن تكون تركيبة الوجبة مطابقة لمواصفات ملخص خصائص الدواء المرجعي.

يجب أن تكون الوجبة غنية بالمواد الدهنية (حوالي 50% من إجمالي المحتوى من السعرات للوجبة) وذات محتوى عال من السعرات الحرارية (حوالي 800 إلى 1000 كيلو سعر حراري Kcal)، في حالة عدم وجود أية توصية خاصة في ملخص خصائص الدواء المرجعي. ويجب أن تستخلص هذه الوجبة الاختبارية ما يناهز 150، 250 و 500 - 600 كيلو سعر حراري على التوالي من البروتينات والسكريات والدهنيات.

يجب وصف تركيبة الوجبة بمحتوى البروتينات و السكريات و المواد الدهنية (مشار إليها بالغرام، و السعرات الحرارية و المحتوى النسبي للسعرات (%)).

الفرع السادس

معلومات الحركة الدوائية للبحث

المادة 17: يجب استعمال الوقت الحقيقي لأخذ العينات في تقدير معلومات الحركة الدوائية.

يجب تحديد في دراسات التكافؤ الحيوي بجرعة واحدة: $AUC_{(0-t)}$ و $AUC_{(0-\infty)}$ و المساحة المتبقية و C_{max} و T_{max} و نصف الحياة $t_{1/2}$

يجب تحديد في دراسات التكافؤ الحيوي بالنسبة للتركيبات ذات تفريغ فوري وجرعات متكررة: $AUC_{(0-t)}$ في حالة التوازن (SS) و $C_{max,ss}$ (التركيز البلازمي الأقصى في حالة التوازن) و $T_{max,ss}$ (الوقت اللازم لبلوغ $C_{max,ss}$).

خلال استعمال المعطيات البولية، يجب تحديد $Ae_{(0-t)}$ (إفراز البول التراكمي لدواء غير مغير في مقابل الأخذ إلى بلوغ المدة الزمنية t)، وعند الاقتضاء، R_{max} (النسبة القصوى للإفراز البولي).

يجب استعمال الطرق الغير حجراتية لتحديد معلومات الحركة الدوائية في دراسات التكافؤ الحيوي. لا يقبل استعمال الطرق الحجراتية لتقدير هذه المعلومات.

الفرع السابع

المركب الأصلي و مستقلباته

المادة 18 : يجب أن يستند تقييم التكافؤ الحيوي على قياس تركيزات المركب الأصلي (المادة الفاعلة). بالنسبة لطلائع الأدوية الغير نشيطة، ينصح بإثبات التكافؤ الحيوي للمركب الأصلي (المادة الفاعلة). لا يجب قياس المستقلب النشط.

يصعب إثبات التكافؤ الحيوي مع مركب أصلي بالنسبة لبعض "طلائع الأدوية" ذات تركيز بلازمي ضعيف واستقلاب سريع، في هذه الحالة يقبل إثبات التكافؤ الحيوي مع "المستقلب النشط الرئيسي" دون قياس الجزيئة الأم شريطة تقديم جميع المعطيات المتوفرة التي تبرر أن التعرض للمستقلب يعكس التعرض للمادة الفاعلة وشريطة أن يكون هذا المستقلب غير مشبع في الجرعات العلاجية.

الفرع الثامن

استعمال المعطيات البولية

المادة 19 : يمكن قبول استعمال المعطيات حول الإفرازات البولية كبديل للتركيزات البلازمية لتحديد درجة التعرض في حالة عدم إمكانية قياس الجانبيية البلازمية ل $C=f(t)$ للمادة الفاعلة بصفة مؤكدة وموثوقة.

يجب تبرير استعمال المعطيات البولية بعناية إذا ما استعملت لتقدير قمة التعرض.

إذا أمكن تحديد C_{max} البلازمي بشكل موثوق فيه، فيجب حينئذ دمج هذا الأخير مع المعطيات البولية لغرض تحديد مدى التعرض لتقييم التكافؤ الحيوي.

خلال استعمال معطيات بولية، يجب على صاحب طلب الإذن بالتعرض في السوق أن يقدم جميع المعطيات المتوفرة التي تبرر أن الإفرازات البولية تعكس التعرض البلازمي.

الفرع التاسع

مواد ذاتية

المادة 20: إذا كانت المادة موضوع الدراسة ذاتية، يجب أن يتم حساب معلمات الحركة الدوائية باستخدام تصحيح القاعدة الطرحية النموذجية (طرح متوسط التركيزات الذاتية الفردية أو طرح AUC الفردية المتعلقة بالمادة الذاتية)، بحيث تشير فقط إلى معلمات الحركة الدوائية المحسوبة إلى تركيزات إضافية مقدمة من العلاج.

الفرع العاشر

الطريقة البيوتحليلية

المادة 21: يجب أن تكون الطرق البيوتحليلية المستعملة جد مميزة ومثبتة كليا وموثقة وذلك للحصول على نتائج موثوق بها يمكن تفسيرها بشكل صحيح.

يجب أن يتم إثبات الطريقة باستخدام عينات قالب بيولوجي مع قياس مردود الاستخلاص.

المادة 22: تعتبر الخصائص الرئيسة لطريقة بيوتحليلية واللائمة لضمان مقبولية نجاعة ودقة نتائج التحليل كالتالي:

- الانتقائية،
- الحد الأدنى للتكميم،
- تابع الاستجابة (نجاعة منحنى المعايرة)،
- الأحكام،
- الضبط،
- الاستقرار.
-

المادة 23: يجب أن تحدد مسبقا في إجراء التحليل البيولوجي، إعادة تحليل عينات الدراسة، قبل البدء الفعلي لتحليل العينات. يتم رفض، إعادة تحليل عينات الدراسة، بالنسبة للعينات الخاضعة لسبب الحركة الدوائية.

الفرع الحادي عشر

حدود المقبولية

المادة 24 : يصل حد مقبولية معلمات الحركية الدوائية للنسبة جنيس/مرجعي من 80,00% إلى 125,00% مع جبره إلى عدد عشري من رقمين. و يمكن أن يتغير هذا الحد في الحالات الآتية:

أدوية ذات هامش علاجي ضيق : يجب أن تكون الفترة الفاصلة للمقبولية المتعلقة ب AUC ضيقة أي من 90,00% إلى 111,11% . إذا كان للتركيز C_{max} أهمية خاصة بالسلامة أو الفعالية أو التتبع العلاجي فإن الفترة الفاصلة للمقبولية المعمول بها هي من 90,00% إلى 111,11%

• أدوية جد متغيرة : تمدد الفترة الفاصلة للمقبولية وفقا للتقلب الملاحظ داخل الفرد، لهذا يجب أن تتم دراسة التكافؤ الحيوي في تصميم متكرر مع إثبات أن التقلب داخل الفرد ل C_{max} الدواء المرجعي في الدراسة يفوق 30%. و يتم في هذه الحالة تمديد إلى أقصى حد، الفترة الفاصلة للمقبولية بالنسبة ل C_{max} ، أي من 69,84% إلى 143,19% .

لا تنطبق إمكانية توسيع معايير المقبولية المبنية على تقلب قوي داخل الفرد على AUC حيث يجب أن يكون فاصل القبول من 80,00% إلى 125,00% بغض النظر عن التقلب.

الفرع الثاني عشر

التحليل الإحصائي

المادة 25 : يتم تقييم التكافؤ الحيوي في الفترة الفاصلة للنقطة (IC) تصل إلى 90% لنسبة المتوسطات الهندسية جنيس/ مرجعي للمعلمات المعنية، مع فرضية العدم للتكافؤ الحيوي على مستوى الدلالة ب 5% .

يجب أن يحدد سلفا، في بروتوكول الدراسة، النموذج الذي قد يتم استعماله في التحليل.

يجب أن يأخذ التحليل الإحصائي بعين الاعتبار مصادر التغير التي من شأنها أن تؤثر على تقلب النتائج ويجب تحويل المعطيات قبل تحليلها باستخدام التحول اللوغاريتمي.

المادة 26 : يجب تحليل معلمات الحركة الدوائية المعتبرة باستخدام نموذج "أنوفا" ANOVA باستثناء T_{max} (المدة اللازمة لبلوغ C_{max}) و $t_{1/2}$ (مدة نصف-الحياة البلازمية) التي يجب تحليلها باستخدام نموذج لا معلمي مثل "ولكسون" Wilcoxon.

المصطلحات التي يجب استعمالها عموماً في نموذج "أنوفا" هي : التسلسل، الأشخاص المقترنين بالتسلسلات، المدة و الصيغة.

الفرع الثالث عشر

تقرير دراسة التكافؤ الحيوي

المادة 27 : يجب أن يتضمن تقرير دراسة التكافؤ الحيوي كل الوثائق بما في ذلك البروتوكول وسير الدراسة وتقييمها ويجب اعداده طبقاً لمقتضيات هذا القرار كما يجب أن يكون التقرير موقعا من طرف الباحث الرئيسي.

يجب تحديد أسماء وانتماءات الباحثين وكذا موقع الدراسة وفترة إنجازها. كما يجب أن يتضمن تقرير دراسة التكافؤ الحيوي شهادات المراجعة، إن توفرت.

المادة 28: يجب أن يتضمن تقرير دراسة التكافؤ الحيوي البرهان على أن اختيار الدواء المرجعي تم طبقاً لمقتضيات المادتين 1 و 7 من المرسوم رقم المتعلق بالتكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة. إذ ينبغي أن يتضمن هذا التقرير، اسم الدواء المرجعي والجرعة ورقم الحصة واسم الصانع وتاريخ انتهاء الصلاحية وبلد الشراء.

يجب تقديم اسم وتركيبية الدواء الجنيس موضوع الدراسة كما يجب تحديد رقم وحجم الحصة وكذا تواريخ التصنيع وانتهاء الصلاحية.

يجب إدراج نشرات تحليل حصص، الدواء المرجعي والجنيس موضوع الدراسة، المنجزة من طرف صاحب طلب الإذن بالعرض في السوق بتقرير دراسة التكافؤ الحيوي.

المادة 29 : يجب تقديم التركيزات و معطيات الحركة الدوائية و التحليلات الإحصائية بالتفصيل.

كما يجب أن تقدم، على شكل إلكتروني ملائم Word أو Excel، كل المعطيات المفصلة وذلك بغية التحقق من معلمات الحركة الدوائية والتحليل الإحصائي.

المادة 30 : يجب أن يدرج تقرير المصادقة على الطريقة البيوتحليلية في الوحدة 5.

يجب أن تقدم كل نتائج 'اختبار التحلل المقارنتي'. في حالة عدم تعارض نتائج "التحلل المقارنتي" في المختبر *in vitro* مع نتائج التكافؤ الحيوي المثبتة داخل الجسم *in vivo* فإن نتائج دراسة التكافؤ الحيوي تؤخذ بعين الاعتبار و لكن يجب إبلاغ و تبرير أسباب الاختلال المحتملة .

الباب الثاني

الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي داخل الجسم

الفرع الأول

الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي المتعلقة بالأشكال الصيدلانية

المادة 31: تطبيقا لمقتضيات المادة 5 من المرسوم رقمالمتعلق بالتكافؤ الحيوي للأدوية الجنيصة، تعفى من دراسات التكافؤ الحيوي، الأدوية التي تستجيب للمعايير العلمية التالية:

1- في حالة، حقن الدواء على شكل محلول مائي أو مسحوق يحول إلى محلول مائي: بالنسبة للأدوية المحقنة على شكل محلول مائي والتي تضم نفس المادة الفاعلة ونفس السواغات أو سواغات مماثلة بتركيزات مماثلة فإن دراسات التكافؤ الحيوي غير ضرورية. قد تكون بعض السواغات كمواد مضادة للأكسدة، مواد حافظة، سدادات ... مخالفة إذا لم يكن لها تأثير على سلامة وفعالية الدواء.

2- في حالة، تقديم دواء على شكل محلول مائي لاستعماله عن طريق الفم،

3- في حالة، تقديم دواء على شكل مسحوق يحول إلى محلول مائي أو إلى قرص فوار .

يجب أن تحتوي الأدوية التي تستجيب للمعايير النقط 2 و3 أعلاه على نفس المواد الفاعلة ونفس التركيزات المولية وخاصة على سواغات متقاربة في التركيزات. يجب إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي (بالاستثناء، إذا أمكن تبرير الاختلافات في تركيبات السواغات وبشكل مناسب بالرجوع إلى معطيات أخرى) إذا شملت التركيبة على:

- سواغات تؤثر على العبور الهضمي كالسوربتول و المانتول
- سواغات تؤثر على الامتصاص (سواغات سطحية أو من شأنها أن تؤثر على بروتينات النقل)
- سواغات تؤثر على التحلل في الجسم (مساعداة الانحلال)
- سواغات تؤثر على استقرار المادة الفاعلة في الجسم.

- 4- في حالة، استعمال الدواء عن طريق العين أو الأذن على شكل محلول مائي: إذا شملت تركيبة الدواء المرجعي والجنيس على نفس السواغات المماثلة بنفس التركيزات المولية وخاصة على نفس السواغات في تركيبات متقاربة. ويمكن لبعض السواغات الحافظة والسدادات ومساويات التناضح أن تكون مغايرة إذا كان استعمالها لا يؤثر على سلامة أو فعالية المنتج يجب أن تكون طريقة ووسائل استعمال الدواء مماثلة للمرجعية الموافق عليها ما لم يبرر خلاف ذلك.
- 5- في حالة، الاستعمال الموضعي للدواء بدون مفعول عبر الدورة الدموية في شكل محلول مائي أو في شكل شبه صلب.
- 6- في حالة، استعمال الدواء عن طريق الشرج والفرج على شكل محلول مائي.

يجب أن تحتوي الأدوية التي تستجيب للمعايير المحددة في النقط 5 و6 أعلاه على نفس المواد الفاعلة وبنفس التركيزات وخاصة على نفس السواغات المماثلة في تركيبات متقاربة بالنسبة للدواء المرجعي.

- 7- في حالة، مرذة أو رذاذ أنفي، بالنسبة للأدوية المقدمة على شكل محلول مائي والمستعملة رقيقة مستلزمات مشابهة، وتحتوي على نفس المواد الفاعلة وبنفس التركيزات وخاصة على نفس السواغات المماثلة في تركيبات متقاربة يمكن إدراج سواغات مخالفة ما لم يكن لها تأثير على سلامة وفعالية الدواء.
- 8- في حالة، الغازات الطبية.

المادة 32 : يجب قياس التعرض عبر الدورة الدموية، بالنسبة للأشكال الصيدلانية ذات الاستعمال المحلي (عن طريق الفم و الأنف و الرئة و العين و الجلد و الشرج و الفرج) و التي سيكون لها تأثير محلي في موقع الاستعمال و كلما سبب التعرض عبر الدورة الدموية الناتج عن الاستعمال الموضعي للأدوية ذات فعل محلي، خطرا ممثلا في آثار جانبية على الجسم كله. ويجب إثبات أن التعرض عبر الدورة الدموية عند الدواء الجنيس لايفوق التعرض عند الدواء المرجعي.

الفرع الثاني

الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي لمختلف جرعات دواء بنفس التركيبة

المادة 33: تطبيق لمقتضيات المادة 5 من المرسوم رقمالمتعلق بالتكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة. تعفى من دراسات التكافؤ الحيوي، مختلف الجرعات لنفس التركيبة المنتجة من قبل نفس الصانع و في نفس الموقع، إذا:

- كانت نفس التركيبية النوعية لمختلف الجرعات،

• وكانت نفس النسبة بين المواد الفاعلة والسواغات لجميع الجرعات. قد تختلف هذه النسبة في حالة سواغات الطلاء، والملونات والمنكهات وسواغات البرشامات بالنسبة للتركيبات ذات التفريغ الآني.

• وفي حالة جرعات ضعيفة للمواد الفاعلة، تكون نفس النسبة بين كميات السواغات المختلفة باستثناء كمية المحلول المخفف التي قد تكون مخالفة لتعويض كمية المادة الفاعلة.

• وتم إنجاز دراسة التكافؤ الحيوي على أعلى جرعة ما لم يتم اختيار جرعة ضعيفة لأسباب تتعلق بسلامة المواد الفاعلة ذات حركية دوائية خطية أولاً في المجال العلاجي متميزة بزيادة المناطق تحت المنحنى للتركيز البلازمي AUC أكثر من متناسبة بالنسبة لزيادة الجرعات.

- تم إنجاز دراسة التحلل المقارنتي في المختبر بين الجرعة أو الجرعات المتضمنة في دراسة التكافؤ الحيوي والجرعات الأخرى المعفية.

الفرع الثالث

الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي المبنية على نظام

تصنيف بيوصيدلي SCB للمواد الفاعلة

المادة 34: يمكن استعمال دراسات التكافؤ الحيوي داخل المختبر لإثبات التكافؤ بين دواء جنيس ودواء مرجعي بالنسبة للأشكال الصيدلية المستعملة عن طريق الفم الصلبة وذات التفريغ الآني ولها تأثير على الدورة الدموية، و ذلك في الحالات الآتية:

أ- * عند توفر المادة الفاعلة على نسبة عالية من التحلل ونفاذية كاملة (قسم I من نظام تصنيف بيوصيدلي)

* عند التحلل السريع جداً للدواء في المختبر (يفوق 85% خلال 15 دقيقة) أو تحلل سريع (يفوق 85% خلال 30 دقيقة) مقارنة مع الدواء المرجعي.

ب- * عند توفر المادة الفاعلة على نسبة عالية من التحلل ونفاذية محدودة (قسم III من نظام تصنيف بيوصيدلي)

* وعند التحلل السريع جداً للدواء داخل المختبر (يفوق 85% خلال 15 دقيقة) مقارنة مع الدواء المرجعي.

بالنسبة للأدوية التي تستجيب للمعايير المحددة في الفقرات "أ" و"ب" أعلاه، يجب أن تكون السواغات التي من المحتمل أن تؤثر على التوافر الحيوي هي نفسها كما و كيفاً. وينبغي استعمال نفس السواغات بكميات مماثلة عموماً. كما يجب أن تكون نتائج وشكل التحلل المقارنتي بين الدواء الجنيس والمرجعي، عند الضرورة، مماثلة عند كل جرعة باعتبار المتطلبات الخاصة المنصوص عليها في المادة 38 من هذا القرار.

المادة 35: لأجل تطبيق مقتضيات المادة 34 أعلاه، يشار إلى المعطيات المبينة في اللوائح التي تم نشرها من طرف منظمة الصحة العالمية أو في جرائد ومراجع علمية معترف بها دولياً.

إذا تعذر تقديم هذه المعطيات، يجب على صاحب طلب الإذن بالعرض في السوق إثبات تحلل وبنائية المادة أو المواد الفاعلة وفقاً للمقتضيات المنصوص عليها في المادتين 36 و37 من هذا القرار.

المادة 36: يتم إنجاز دراسة تحلل المادة أو المواد الفاعلة مع احترام المتطلبات الآتية:

- الكمية: الجرعة الوحيدة القصوى للمادة الفاعلة (مليغرام)
- أوساط التحلل: على الأقل ثلاث محاليل سدادات مرخصة في الفاصل (من الأفضل ذات PH يساوي 1,2 (HCl) - 4,5 (سدادات الأسيتات) و 6,8 (سدادات الفوسفات) زيادة ب pka إذا كانت في فاصل pH المذكور
- حجم الوسط: يساوي أو يقل عن 250 مل
- الحرارة: 37 درجة مع زيادة أو نقص درجة °C
- التكرار: على الأقل اثنتان لكل PH
- الطريقة: طريقة الإهاجة في القارورة أو طريقة مماثلة مع تبرير استخدامها
- يجب مراجعة PH قبل وبعد إضافة المادة الفاعلة.

تطبيقاً للمتطلبات أعلاه:

- تعتبر مادة فاعلة عالية التحلل إذا تحللت الجرعة العلاجية القصوى كاملة في 250 مل من المحلول أو أقل منه في جميع pH المنطقة الفيزيولوجية (1,2 إلى 6,8) وفي درجة حرارة $1^{\circ}\text{C} \pm 37^{\circ}\text{C}$

- تعتبر مادة فاعلة ضعيفة التحلل إذا لم تستطع الجرعة العلاجية القصوى من التحلل كاملاً في 250 مل من المحلول في جميع pH المنطقة الفيزيولوجية (1,2 إلى 6,8) في درجة حرارة $1^{\circ}\text{C} \pm 37^{\circ}\text{C}$

المادة 37: يجب إنجاز دراسة نفاذية المادة أو المواد الفاعلة حسب طريقة من الطرق الآتية:

- دراسة الامتصاص داخل الجسم عند الإنسان والتي يمكن إنجازها بواسطة دراسة حصيلة الكتلة أو دراسة التوافر الحيوي المطلق،
- دراسة حقن الأمعاء داخل جسم الحيوان الحي،
- دراسة حقن الأمعاء داخل المختبر على سلالات خلوية CaCO_2 أو سلالات خلوية أخرى مناسبة ومثبتة. هذه الطريقة الأخيرة صالحة فقط للمواد الفاعلة ذات خاصية النقل السلبي.

في هذه الحالات:

- تعتبر المادة الفاعلة عالية النفاذ إذا كانت نسبة الامتصاص أكبر من أو تساوي 85% من الجرعة المستعملة.
- تعتبر المادة الفاعلة ضعيفة النفاذ إذا لم تتجاوز نسبة الامتصاص 85% من الجرعة المستعملة.

المادة 38: يجب إنجاز دراسة التحلل المقارن بين الدواء الجنييس والدواء المرجعي لكل جرعة مع احترام المتطلبات الآتية:

- الكمية: وحدة التركيز التي من أجلها تطلب دراسات التكافؤ الحيوي،
- الطريقة: جهاز مكون من لوحة أو سلة،
- سرعة الإهاجة:
- جهاز لوحة: 50 دورة / دقيقة أو 75 دورة / دقيقة،
- جهاز سلة: 100 دورة / دقيقة.
- أوساط التحلل: سدادات مائية ذات pH 1,0 إلى 1,2 - 4,5 إلى 6,8
- حجم الوسط: أقل أو يساوي 900 مل،
- درجة حرارة الوسط: $1^{\circ}\text{C} \pm 37^{\circ}\text{C}$
- مدة أخذ العينات: 10، 15، 20، 30 و45 دقيقة،
- التكرار: 12 وحدة على الأقل لكل جرعة ولكل pH. يجب أن تحتوي دراسة التحلل المقارن بين الدواء الجنييس والدواء المرجعي تقرير الإثبات التحليلي.

يجب أن تشمل النتائج جدولاً موجزاً للنتائج الفردية، وحساب المتوسطات مع معامل التغير (% CV) وملخص بياني وحساب عامل التماثل F2 إذا لزم الأمر.

المادة 39: تعفى من دراسات التكافؤ الحيوي المبنية على نظام تصنيف بيوصيدي (SCB) للمواد الفاعلة، على الأشكال الصيدلانية المستعملة عن طريق الفم، الصلبة وذات التفريغ الآني وذات فعالية على الدورة الدموية والتي تحتوي على مادتين فعاليتين أو أكثر في تركيبات ثابتة إذا كانت المواد الفاعلة تنتمي إلى القسم I أو III من نظام تصنيف بيوصيدي وكانت السواغات تستجيب للمقتضيات المنصوص عليها في المادة 34 من نفس القرار وإلا لزم القيام بالتكافؤ الحيوي داخل الجسم.

المادة 40: لا يطبق الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي المبنية على نظام تصنيف بيوصيدي (SCB) للمواد الفاعلة في الحالتين الآتية:

- التركيبات المستعملة تحت اللسان أو عبر الفم
- التركيبات المشتتة في الفم إذا كان الامتصاص داخل تجويفه.

المادة 41: يجب أن يتضمن تقرير دراسة إعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي المبنية على نظام تصنيف بيوصيدي SCB للمواد الفاعلة، تقييم خطر (السلامة والفعالية) وقرار للإعفاء من حيث الصحة العامة والأخطار على المرضى الأفراد.

الفرع الرابع

الإعفاء من دراسات التكافؤ الحيوي المبنية على دراسات

الارتباط داخل المختبر / داخل الجسم (IVIVC)

المادة 42: يعتبر الارتباط داخل المختبر / داخل الجسم IVIVC نموذجاً رياضياً تنبؤياً يصف العلاقة بين خاصية شكل صيدلي يستعمل عن طريق الفم داخل المختبر (نسبة أو كمية المادة الفاعلة المتحللة) والجواب الملائم داخل الجسم (مثل التركيز البلازمي للمادة الفاعلة أو كمية المادة الفاعلة الممتصة).

المادة 43: يمكن استبدال دراسات التكافؤ الحيوي بدراسات الارتباط داخل المختبر / داخل الجسم (IVIVC) للمستوى A الذي يعقد صلة وثيقة (نقطة بنقطة) بين سرعة التحلل داخل المختبر وسرعة الامتصاص داخل الجسم.

المادة 44: ينشر هذا القرار في الجريدة الرسمية.

وحرر بالرباط في 27. يوليو 2016. (.....)

الإمضاء : وزير الصحة

وزير الصحة
الحسين الوردي