



الجمهورية الجزائرية  
الديمقراطية الشعبية

# الجريدة الرسمية

اتفاقات دولية، قوانين، ومراسيم  
قرارات وآراء، مقررات، منشور، إعلانات وبلاعات

## JOURNAL OFFICIEL

DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

CONVENTIONS ET ACCORDS INTERNATIONAUX - LOIS ET DECRETS

ARRETES, DECISIONS, AVIS, COMMUNICATIONS ET ANNONCES

(TRADUCTION FRANÇAISE)

ABONNEMENT ANNUEL	Algérie Tunisie Maroc Libye Mauritanie	ETRANGER  (Pays autres que le Maghreb)	DIRECTION ET REDACTION SECRETARIAT GENERAL DU GOUVERNEMENT WWW.JORADP.DZ  Abonnement et publicité: IMPRIMERIE OFFICIELLE Les Vergers, Bir-Mourad Raïs, BP 376 ALGER-GARE  Tél : 023.41.18..89 à 92  Fax : 023.41.18.76  C.C.P. 3200-50 Clé 68 ALGER BADR : Rib 00 300 060000201930048 ETRANGER : (Compte devises) BADR : 003 00 060000014720242
	1 An	1 An	
Edition originale.....	1090,00 D.A	2675,00 D.A	
Edition originale et sa traduction....	2180,00 D.A	5350,00 D.A (Frais d'expédition en sus)	

Edition originale, le numéro : 14,00 dinars. Edition originale et sa traduction, le numéro : 28,00 dinars.  
Numéros des années antérieures : suivant barème. Les tables sont fournies gratuitement aux abonnés.  
Prière de joindre la dernière bande pour renouvellement, réclamation, et changement d'adresse.  
Tarif des insertions : 60,00 dinars la ligne

**Arrêté du 27 Safar 1443 correspondant au 4 octobre 2021 fixant les critères d'exonération des médicaments génériques et biothérapeutiques similaires de l'étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique ainsi que la liste de ces médicaments.**

-----

Le ministre de l'industrie pharmaceutique,

Vu la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018, modifiée et complétée, relative à la santé, notamment son article 230 ;

Vu le décret présidentiel n° 21-281 du 26 Dhou El Kaâda 1442 correspondant au 7 juillet 2021 portant nomination des membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 19-190 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019, modifié et complété, fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques ;

Vu le décret exécutif n° 20-271 du 11 Safar 1442 correspondant au 29 septembre 2020 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique ;

Vu le décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques, notamment son article 26 ;

Vu l'arrêté du 26 Safar 1443 correspondant au 3 octobre 2021 fixant les modalités de modification de la décision d'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ;

**Arrête :**

Article 1er — En application des dispositions de l'article 26 du décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques, le présent arrêté a pour objet de fixer les critères d'exonération des médicaments génériques et biothérapeutiques similaires de l'étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique ainsi que la liste de ces médicaments.

CHAPITRE 1er

**DISPOSITIONS GENERALES**

Art. 2. — On entend, au sens du présent arrêté, par :

**Bioéquivalence** : étude visant à comparer le comportement *in vivo* d'une spécialité générique par rapport à une spécialité de référence ou d'un produit biothérapeutique similaire par rapport à un produit biothérapeutique.

Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont des équivalents pharmaceutiques et que leurs biodisponibilités respectives, après administration à la même dose molaire, dans les mêmes conditions, sont similaires à un degré tel que leurs effets, aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité seraient, essentiellement, similaires.

Deux médicaments sont dits équivalents thérapeutiques s'ils sont équivalents pharmaceutiques et que les résultats d'études comparatives appropriées démontrent l'équivalence des deux médicaments par des critères d'évaluation appropriés à chaque étude.

Deux médicaments sont dits équivalents pharmaceutiques s'ils présentent la même composition qualitative et quantitative du ou des même(s) principe(s) actif(s), sous la même forme pharmaceutique et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie.

**Biodisponibilité** : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, d'un principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Art. 3. — On entend par autre essai d'équivalence thérapeutique, au sens du présent arrêté, toute étude pharmacodynamique comparative, étude clinique comparative ou les essais *in vitro*.

CHAPITRE 2

**CRITERES D'EXONERATION**

Art. 4. — L'exonération des médicaments cités à l'article 1er ci-dessus, d'une étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique, doit tenir compte de la forme pharmaceutique, du principe actif et du risque pour le patient, notamment le risque lié à la bio-inéquivalence.

La liste des médicaments exonérés sur la base de la forme pharmaceutique est fixée au chapitre 4 du présent arrêté.

Art. 5. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique se base sur :

- les critères du système de classification biopharmaceutique ;
- les critères de proportionnalité des dosages ;
- les critères de modification d'une décision d'enregistrement ;
- les critères d'évaluation du risque.

Section 1

**Critères du système de classification biopharmaceutique**

Art. 6. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique concerne les formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale à libération immédiate et à action systémique de la même forme pharmaceutique.

L'exonération n'est pas applicable pour l'administration buccale, notamment par voie sublinguale et pour les formulations à libération prolongée.

Les formulations orodispersibles administrées sans eau directement dans la bouche pour lesquelles il n'y a pas ou peu d'absorption dans la cavité buccale, sont exonérées, sur la base du système de classification biopharmaceutique, d'une étude de bioéquivalence.

Art. 7. — Le système de classification biopharmaceutique permet d'identifier un cadre scientifique pour les principes actifs pharmaceutiques, classés en quatre (4) grandes catégories, en fonction de leur solubilité dans l'eau et de leur perméabilité intestinale :

- classe I : haute solubilité / haute perméabilité ;
- classe II : basse solubilité / haute perméabilité ;
- classe III : haute solubilité / basse perméabilité ;
- classe IV : basse solubilité / basse perméabilité.

Art. 8. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence basée sur le critère du système de classification biopharmaceutique peut être envisagée si :

- le principe actif est de la classe I ;
- le principe actif est de la classe III.

Les associations de principes actifs à doses fixes, peuvent être exonérées d'une étude de bioéquivalence si tous les principes actifs appartiennent à la classe I et/ou III citées ci-dessus.

Art. 9. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique n'est pas applicable si le principe actif est un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, de complexes ou de dérivés d'un principe actif différent par rapport à la spécialité de référence. Ces changements peuvent conduire à une différence de la biodisponibilité non déductible par les moyens utilisés dans le concept d'exonération basé sur le système de classification biopharmaceutique.

Art. 10. — Les excipients de la spécialité générique doivent être fonctionnellement similaires ou identiques à des concentrations similaires à ceux de la spécialité de référence et ne doivent pas affecter le transit gastro-intestinal ou l'absorption du principe actif.

L'utilisation d'excipients différents nécessite la présentation d'études appropriées démontrant que ce choix n'affecte pas la biodisponibilité, la sécurité et/ou l'efficacité du médicament générique.

Art. 11. — L'exonération basée sur le système de classification biopharmaceutique doit être combinée à une étude de dissolution permettant de prendre en compte la solubilité aqueuse, la dissolution et la perméabilité intestinale.

Ces trois facteurs conditionnent la vitesse et l'étendue de l'absorption du médicament dans l'organisme.

Art. 12. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence basée sur le système de classification biopharmaceutique prend en compte, également, la vitesse de dissolution très rapide ou rapide démontrée :

— dissolution rapide : 85% du principe actif est dissous en quinze (15) à trente (30) minutes maximum dans des milieux standards à potentiel hydrogène (pH) 1.2, 4.5 et 6.8 sous agitation appropriée.

— dissolution très rapide : 85% du principe actif est dissous en quinze (15) minutes maximum dans des milieux standards à potentiel hydrogène (pH) 1.2, 4.5 et 6.8 sous agitation appropriée.

Art. 13. — La similarité des profils de dissolution du médicament générique avec la spécialité de référence doit être démontrée. L'étude comparative de la dissolution porte sur la comparaison des profils de dissolution en milieu (pH) 1.2, 4.5 et 6.8.

Les conditions techniques de réalisation sont identiques et conformes aux spécifications des pharmacopées et aux référentiels reconnus.

## Section 2

### Critères de proportionnalité des dosages

Art. 14. — L'exonération d'une étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique des différents dosages d'une même formulation produite selon le même procédé de fabrication au niveau du site original ou un nouveau site répondant aux exigences des bonnes pratiques de fabrication en terme de transfert et de délocalisation, peut être envisagée que si :

- la composition qualitative des différents dosages est identique ; et
- le rapport entre les principes actifs et les excipients est le même pour tous les dosages.

Ce rapport peut être différent pour les excipients d'enrobage, les colorants, les arômes et les excipients des gélules dans le cas des formulations à libération immédiate ;

— et dans le cas des dosages faibles en principes actifs, le rapport entre les quantités des différents excipients est le même entre les différents dosages, sauf la quantité du diluant qui peut être différente pour compenser la quantité en principe actif ; et

— une étude de bioéquivalence a été effectuée sur, au moins, le dosage le plus élevé sous certaines conditions, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité ;

— une étude de la dissolution comparative *in vitro* a été effectuée entre le ou les dosage(s) inclus dans l'étude de bioéquivalence et les autres dosages exonérés.

Art. 15. — Les formulations proportionnelles sont définies en fonction de la dose des formes pharmaceutiques :

— tous les principes actifs et les excipients sont exactement dans les mêmes proportions dans les différents dosages ;

— pour un produit fini, où la teneur en principe actif dans la forme pharmaceutique est relativement faible, le poids total de la forme pharmaceutique reste le même pour tous les dosages.

L'exonération est acceptée, pour les conditions citées au deuxième tiret ci-dessus, si :

— les quantités des différents excipients ou le contenu de la capsule sont les mêmes pour les dosages concernées et uniquement la teneur en principe actif a changé ;

— la quantité de remplissage est modifiée pour tenir compte du changement de teneur en principe actif : les quantités d'autres excipients de base ou le contenu de la capsule sont les mêmes pour les dosages concernés.

#### Section 3

##### **Critères de modification de la décision d'enregistrement**

Art. 16. — Toute modification de la décision d'enregistrement susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité d'un médicament enregistré et commercialisé en Algérie, notamment la modification majeure du procédé de fabrication pouvant affecter la pharmacocinétique du médicament, doit faire l'objet d'une étude de bioéquivalence ou de tout autre essai d'équivalence thérapeutique.

Toutefois, ne sont pas concernés par ces études les médicaments prévus dans la liste citée au chapitre 4 du présent arrêté.

Art. 17. — L'agence nationale des produits pharmaceutiques peut exonérer la démonstration de l'équivalence thérapeutique par une étude clinique et n'exiger que la similarité des profils de dissolution, conformément aux dispositions de l'article 13 cité ci-dessus, et les catégories des modifications soumises, conformément aux dispositions de l'arrêté du 26 Safar 1443 correspondant au 3 octobre 2021 susvisé.

Les conditions de soumission ainsi que la documentation à fournir par catégories de modification, sont fixées par le directeur général de l'agence nationale des produits pharmaceutiques.

#### Section 4

##### **Critères d'évaluation du risque**

Art. 18. — L'agence nationale des produits pharmaceutiques peut envisager, au cas par cas, l'exonération d'une étude de bioéquivalence ou tout autre essai d'équivalence thérapeutique si le principe actif, au regard de sa toxicité ou de ses exigences spécifiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables.

L'exonération prend en compte, les indications thérapeutiques, l'index thérapeutique, la pharmacocinétique du principe actif, l'influence de l'alimentation et la population cible.

Art. 19. — La démonstration de l'équivalence thérapeutique demeure exigée, pour les produits biothérapeutiques similaires par les études appropriées précliniques et cliniques démontrant l'efficacité et la tolérance.

#### CHAPITRE 3

##### **CAS PARTICULIERS**

Art. 20. — Les solutions micellaires génériques destinées à être administrées par voie parentérale intraveineuse de même composition qualitative et quantitative en surfactant, mais comprenant des changements significatifs portant sur d'autres excipients, peuvent être exonérées de l'étude de bioéquivalence si un système micellaire similaire et la libération du principe actif de la micelle après dilution du produit fini ou l'administration du principe actif dans le système sanguin est assuré.

Art. 21. — Les solutions aqueuses génériques pour nébulisation ou gouttes nasales sont destinées à être administrées avec essentiellement le même dispositif médical que la spécialité de référence. Des tests *in vitro* spécifiques prouvant la comparabilité de la performance du dispositif médical du médicament générique sont requis.

Ne sont pas exonérées de la présentation d'une étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique les formes pharmaceutiques tels que les suspensions pour nébulisation, les gouttes nasales où le principe actif est en suspension, les sprays nasaux en solution ou en suspension, les inhalateurs de poudre sèche ou les inhalateurs doseurs sous pression en solution ou en suspension.

#### CHAPITRE 4

### **LA LISTE DES MEDICAMENTS CONCERNES PAR L'EXONERATION DE L'ETUDE DE BIOEQUIVALENCE ET DE TOUT AUTRE ESSAI D'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE**

Art. 22. — La liste des médicaments génériques exonérés de l'étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique sur la base de la forme pharmaceutique est fixée comme suit :

— les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale sous la forme de :

\* solution aqueuse contenant le même principe actif à la même concentration molaire que la spécialité de référence et des excipients identiques ou similaires et à des concentrations comparables à celles de la spécialité de référence ;

\* solution huileuse avec utilisation du même véhicule ;

\* solution micellaire, solution contenant des agents complexant ou une solution contenant des cosolvants de la même composition qualitative et quantitative des excipients fonctionnels.

— les médicaments destinés à être administrés par la voie orale présentés sous forme de solutions ou de formes pharmaceutiques destinées à être solubilisés avant l'absorption (effervescents), contenant le même principe actif et des excipients fonctionnellement similaires, sans risque de modification du passage gastrique ou de l'absorption ;

— les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution ;

— les gaz médicaux ;

— les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique préparés sous forme d'une solution aqueuse ;

— les médicaments à usage topique sans action systémique ;

— les médicaments pour inhalation et pulvérisation en solution aqueuse pour nébulisation ou gouttes nasales.

Art. 23. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 27 Safar 1443 correspondant au 4 octobre 2021.

Abderrahmane Djamel Lotfi BENBAHMED.