

## Table des matières

Remerciements .....	3
Liste des tableaux.....	17
Liste des Figures .....	18
Glossaire .....	19
Introduction.....	20
1. Enregistrement d'un produit .....	22
1.1. Nouveau produit directement issu de la R&D .....	22
1.1.1. Champs d'application .....	22
1.1.2. Procédures d'enregistrement .....	25
1.1.3. Evaluation des requis réglementaires .....	26
1.1.4. Cas particuliers.....	28
1.1.5. Délais d'enregistrement.....	31
1.1.6. Propriété industrielle.....	34
1.1.7. Réponse à l'évaluation du dossier.....	37
1.1.8. Mise en place du prix/remboursement .....	37
1.2. Produit déjà commercialisé .....	38
2. Maintenance des produits .....	41
2.1. Renouvellement d'AMM.....	41
2.1.1. Renouvellement de l'AMM conformément à la réglementation locale	41
2.1.2. Durée de validité de l'AMM.....	42
2.1.3. Processus de renouvellement de l'AMM .....	43
2.1.3.1. Préparation du Plan de Renouvellement : .....	44
2.1.3.2. Constitution et envoi du dossier de renouvellement à la filiale....	45
2.1.3.3. Soumission aux autorités de santé .....	48
2.1.4. Réponse à l'évaluation du dossier.....	52

2.2. Variations .....	53
2.3. Gestion des ruptures d'approvisionnement.....	59
2.4. Lutte contre la falsification de médicament .....	62
3. Retrait du produit.....	68
3.1. Modalités .....	68
3.2. Principes .....	72
3.3. Réponse des autorités .....	74
3.4. Autres procédures possible :.....	75
Conclusion.....	76
Bibliographie :.....	77

## Liste des tableaux

**Tableau 1.** Liste non exhaustive des documents requis pour un enregistrement

**Tableau 2.** Donnée cliniques locales requises

**Tableau 3.** Comparaison des délais d'enregistrement avec et sans procédure abrégée

**Tableau 4.** Liste non exhaustive des documents requis pour un renouvellement

**Tableau 5.** *Liste des pays non membre du Conseil de l'Europe ayant signé la Convention MEDICRIME*

## Liste des Figures

**Figure 1** : Fusions et acquisitions du groupe Sanofi

**Figure 2** : Cycle de vie du médicament

**Figure 3** : les différentes phases des essais cliniques

**Figure 4** : Procédure d'extension de territoire

**Figure 5** : Processus de renouvellement d'une AMM

**Figure 6** : Diagramme représentant le format CTD (Triangle CTD)

**Figure 7** : De la préparation à la soumission d'une variation

**Figure 8** : De la soumission à l'implémentation d'une variation

**Figure 9** : Répartition des médicaments falsifiés dans le monde

**Figure 10** : Boîte de médicament sérialisée

**Figure 11** : Boîte implémentant la Temper Evidence

**Figure 12.** Carte mondiale des zones ICH

## Glossaire

AMEE: Africa Middle East Eurasia  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM: Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AOE : Autorisation d'Ouverture d'Etablissement  
ASEAN : Association of Southeast Asian Nations  
BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication  
CMC : Chemistry Manufacturing and Controls  
CoA: Certificate of Analysis  
CPP: Certificate of Pharmaceutical Product  
CTD : Common Technical Document  
EAEU : Union Economique Eurasiatique  
EMA : European Medicines Agency  
EME : Eurasia Middle-East  
EU : Union Européenne  
FDA :Food and Drug Administration  
GCC: Gulf Central Comitte  
GMPc: Good Manufacturing Practice Certificate  
HA: Health Authority  
ICH : International Council for Harmonisation  
INN: International Non proprietary Name  
KPI: Key Performance Indicator  
LATAM: Amérique Latine  
MA: Marketing Authorization  
MAH: Marketing Authorization Holder  
ML: Manufacturing Licence  
OMC : Organisation Mondiale du Commerce  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PIB : Produit Intérieur Brut  
RCP: Résumé des Caractéristiques Produit  
R&D : Recherche & Développement  
SmPC: Summary of Product Characteristics  
USA : Etats-Unis

## Introduction

L'enregistrement est une étape clé dans le cycle de vie du médicament permettant sa commercialisation dès l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Pour chaque indication, l'autorité compétente évaluera l'efficacité thérapeutique et l'innocuité du médicament face à la maladie. Ceci est généralement désigné par la « balance bénéfice/risque ».

Les médicaments essentiels sont selon l'Organisation Mondiale de la Santé <sup>1</sup>(OMS) des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté.

Pendant longtemps l'industrie pharmaceutique était surtout tournée vers les pays industrialisés (Europe, Etats-Unis, Japon). Cependant aujourd'hui, le potentiel de croissance des marchés émergents, avec notamment des besoins médicaux importants et une population en augmentation, fait de cette zone (Amérique Latine, Afrique, Moyen-Orient, Eurasie, Asie) le deuxième plus grand marché consommateur de médicaments après les États-Unis et donc devance l'Europe.

Nous allons nous intéresser ici au cycle de vie réglementaire des médicaments essentiels dans les pays émergents : de l'obtention de l'AMM jusqu'au retrait. Le marché émergent est un ensemble de pays dont le PIB par habitant est inférieur à celui des pays développés, mais qui connaît une croissance économique rapide. Les pays émergents développent progressivement leur réglementation pharmaceutique, pour mettre en place une législation conforme aux exigences internationales, cependant la mise en place de la réglementation est très contrastée d'un pays à

---

<sup>1</sup> OMS | Médicaments essentiels [http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/fr/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/) (accessed Sep 13, 2019).

l'autre. Leur développement économique et réglementaire et les enjeux de santé publique poussent donc les industriels de la santé à s'adapter aux spécificités géopolitiques, économiques et réglementaires évolutives et contrastées. Face à ces enjeux, l'objectif est d'atteindre une qualité et une sécurité optimale des produits dans ces pays et d'améliorer l'accès au marché des médicaments essentiels dans cette région pour couvrir les besoins médicaux et garantir l'accès au soin aux populations locales.

L'objectif de cette thèse est d'apporter les stratégies réglementaires des médicaments essentiels dans les pays émergents notamment dans les activités d'enregistrement, de renouvellement, de dépôt des variations d'AMM et de discontinuations. Nous verrons tout d'abord l'enregistrement de médicaments innovants directement issus de la R&D (Recherche & Développement) d'une part et les extensions de territoire de médicaments déjà enregistrés dans une majorité de pays d'autre part. Puis nous verrons la maintenance de ces médicaments sur le marché avec les renouvellements d'une part et les variations d'autre part. Enfin nous aborderons les retraits d'AMM de ces médicaments essentiels.



**Figure 1.** Pays émergents

# 1. Enregistrement d'un produit

## 1.1. Nouveau produit directement issu de la R&D

### 1.1.1. Champs d'application

Le développement d'un médicament, de la découverte de la molécule à sa commercialisation, est strictement encadré par la loi. Les activités du département des affaires réglementaires permettent de s'assurer que toutes les opérations réalisées au cours de la vie du médicament sont conformes aux réglementations en vigueur de chaque pays dans lequel le produit va être enregistré et commercialisé. Ces activités sont particulièrement importantes dans les pays émergents, où la réglementation pharmaceutique est en constante évolution et où les autorités de santé sont de plus en plus exigeantes.

Lorsqu'il s'agit de produit directement issu de la R&D, suite à des résultats prometteurs de molécules pendant les essais cliniques, l'enregistrement peut être lancé. Plusieurs départements se réunissent alors notamment le marketing et les affaires réglementaires pour mettre en place la stratégie d'enregistrement et le planning de lancement.





## **Figure 2. Cycle de vie du médicament**

Les études de marketing ont identifié une classe de molécule à développer et à lancer dans certains pays considérés comme des « pays émergents ». La première étape consiste à évaluer les requis et contraintes réglementaires pour chaque pays concerné pour ensuite faire des recommandations en termes de développement et d'enregistrement du produit en question dans les pays initialement identifiés par le marketing.

En effet, le marketing évalue d'abord l'intérêt commercial du produit et détermine la liste des pays dans lequel le produit doit être enregistré (« *country scope* »).

Les affaires réglementaires mettent alors en place la stratégie d'enregistrement en évaluant les requis et les contraintes réglementaires pour chaque pays.

Il faut savoir que la grande majorité des pays émergents nécessitent d'avoir une Autorisation de Mise sur le Marché dite de référence pour un enregistrement local. En effet, les pays n'étant pas autonomes réglementairement se basent sur l'expertise réalisée au préalable par un autre pays, alors considéré comme pays de référence, pour évaluer les dossiers d'AMM qui leur sont présentés. Les critères de choix du pays de référence sont :

- la langue utilisée : le niveau d'anglais est un facteur important ;
- le nom de marque enregistré : certains pays demandent à avoir le même nom de marque que celui du pays de référence ;
- le niveau d'expertise pour l'évaluation : l'Europe, les USA et le Japon sont souvent sélectionnés pour leur expertise ;
- la réactivité pour les échanges et la communication ;
- le dosage / la présentation du produit enregistré car toutes les présentations ne sont pas enregistrées partout ;
- le lancement ou non du produit dans ce pays : parfois le produit est enregistré dans un pays pour qu'il puisse servir de pays de référence mais il ne sera pas commercialisé car il n'y a pas d'intérêt marketing dans ce pays. Or cela peut poser problème si on a besoin d'échantillon du pays de référence pour enregistrer dans un autre pays et d'un prix de référence. La commercialisation dans le pays de référence est parfois une exigence réglementaire ;
- l'entente entre les pays : par exemple pour le Qatar le pays de référence était

généralement un pays du GCC (Arabie Saoudite, Bahreïn, Oman, Émirats Arabes Unis, Koweït) mais dû à des récents conflits politiques entre le Qatar et les autres pays du Golfe les pays de références sont plutôt l'Europe ou les USA.

Globalement, les pays de référence sont le plus souvent les pays étant sur la liste des « stringent regulatory authority » (SRA)<sup>2</sup> qui sont des autorités à réglementation rigoureuse conformément à la Politique d'assurance qualité du Fonds mondial pour les produits pharmaceutiques. Ces autorités sont membres ou observateurs du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Ce sont les pays membres de l'Union Européenne, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie ou le Japon, ce qui nécessite d'avoir déjà enregistré au préalable le produit dans le pays de référence avant de pouvoir l'enregistrer dans le pays émergent.

C'est pourquoi, lors de la découverte d'une nouvelle molécule en R&D l'enregistrement se fait d'abord en Europe et aux USA avant de procéder à un enregistrement international.

Cependant, pour certains pays comme la Russie ou l'Afrique du Sud, il est possible de soumettre de façon simultanée avec l'EU ou les USA sans devoir attendre l'approbation d'un pays de référence ce qui permet d'accélérer la disponibilité du produit sur le marché.

Le planning d'enregistrement est ensuite mis en place selon les stratégies élaborées avec les équipes marketing et selon les contraintes réglementaires auxquelles nous allons devoir nous plier pour mener à bien le développement et le futur lancement du produit.

On comprend alors l'importance du travail d'équipe (*Supply Chain*, Médical, Marketing, Juridique) dans la mise en place d'un projet à l'échelle mondiale, ainsi que l'importance du respect des dates butoirs pour se placer avant les concurrents.

De même, il est important de savoir analyser le risque de rejet lors de la soumission d'un dossier et les impacts que cela peut avoir sur l'enregistrement de façon globale, dû notamment à la publication sur le site officiel des autorités de santé du résultat de l'évaluation du dossier pouvant alors influencer d'autres autorités.

---

<sup>2</sup> [http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/List\\_of\\_Countries\\_SRA.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/List_of_Countries_SRA.pdf)

### 1.1.2. Procédures d'enregistrement

Il existe deux types de procédure d'enregistrement : la procédure Nationale et la procédure Centralisée.

La procédure Nationale consiste à soumettre le dossier auprès de l'Autorité compétente du pays dans lequel on souhaite enregistrer le produit pour un enregistrement national.

La procédure centralisée consiste à soumettre le dossier auprès d'une Agence représentant un ensemble de pays dans lesquels on souhaite enregistrer le produit de façon simultanée.

Sur le marché émergent, la procédure la plus utilisée reste la procédure nationale, cependant il y a une volonté d'harmonisation des requis réglementaires et de l'évaluation des enregistrements des médicaments. Il existe 4 agences permettant une procédure centralisée :

- L'EAEU<sup>3</sup> (*Eurasian Economic Union*) : créé en 2015 sur le modèle de l'EMA cette agence permet un enregistrement en Russie, Biélorussie, Arménie, au Kazakhstan et au Kirghistan. Tous les médicaments enregistrés par procédure nationale dans ces pays membres devront être réenregistrés par procédure centralisée d'ici 2020, de même pour les nouveaux enregistrements issus de la R&D. Pour les variations et renouvellements, la période de transition va jusqu'en 2025. Donc d'ici 2025 la législation de l'EAEU remplacera la législation nationale de chaque pays membre<sup>4</sup>.
- L'AMA (Agence Africaine des médicaments)<sup>5</sup> : encore en cours de création en 2019 cette future agence serait composée de 55 pays d'Afrique et permettrait entre autres une harmonisation de la réglementation des produits médicaux en Afrique.
- Le GCC (*Gulf Central Comittee*)<sup>6</sup> : créé en 1981 ce Conseil regroupe 7 pays

---

<sup>3</sup> Eurasian Economic Union <http://www.eaeunion.org/?lang=en> (accessed Sep 14, 2019).

<sup>4</sup> Rehak, E. D. Registration of Medicinal Products in Russia and EAEU - Latest Developments and Trends. 24.

<sup>5</sup> 36892-Treaty-0069\_-\_ama\_treaty\_f.Pdf.

<sup>6</sup> Central Drug Registration <http://ghc.sa/en-us/pages/centraldrugregistration.aspx> (accessed Sep 14, 2019).

membres qui sont les Emirats Arabes Unis, Bahrein, l'Arabie Saoudite, Oman, Qatar, Koweït, et Yemen. Cependant, les tensions récentes avec le Qatar font que l'enregistrement national reste le plus utilisé dans cette région.

- Le ZAZIBONA (Zambia, Zimbabwe, Botswana, Namibia)<sup>7</sup>: lancé en 2013, cette collaboration entre la Zambie, le Zimbabwe, le Botswana et la Namibie vise à faciliter l'évaluation des médicaments et les inspections des sites de fabrications mais ne remplace pas la nécessité de soumettre des demandes d'enregistrement dans les pays participants conformément aux exigences nationales.

Pour déterminer la meilleure stratégie d'enregistrement, une réunion de pré-soumission avec les autorités de santé locales est parfois possible, comme c'est le cas dans certains pays d'Afrique et au Moyen-Orient, voire obligatoire comme c'est le cas au Mexique.<sup>8</sup>

### **1.1.3. Evaluation des requis réglementaires**

Les documents requis peuvent être demandés sous différentes formes : simple copie, originaux, apostille ou légalisation. La légalisation complète est celle qui prend le plus de temps à obtenir.

Tout cela doit être pris en compte lors de la commande des documents requis pour pouvoir soumettre à temps.

Voici une liste non exhaustive des différents documents requis pour un enregistrement et voir les spécificités de certains pays (tableau 1).

---

<sup>7</sup> ZAZIBONA Collaborative Medicines Registration Process <https://www.mcaz.co.zw/index.php/latest-news/16-zazibona-collaborative-medicines-registration-process> (accessed Sep 14, 2019).

<sup>8</sup> Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America.

Type de document	Définition
<i>Artworks</i> (PIL, label, box)	Maquette des packagings primaire et secondaire et de la notice d'information
BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) / <i>GMPC</i> ( <i>Good Manufacturing Practice certificate</i> )	Certificat de bonnes pratiques de fabrication émis suite aux inspections et autorisant la production industrielle de produits à usage pharmaceutique
CPP (Certificate of Pharmaceutical Product) / <i>SmPC</i> ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )	Au « format OMS », il contient les détails du médicament d'intérêt. Il est émis par le pays exportateur de référence et est requis par les pays importateurs
Code Identifiant le Produit	Numéro d'identification d'un produit attribué par la <i>supply chain</i> ; il permet de commander des échantillons de produit
MA RMS (Reference Member State)	Autorisation de mise sur le marché du pays de référence
Module 3	Module Qualité du CTD (Common Technical Dossier)
Module 4	Module pré-clinique du <i>CTD</i>
Module 5	Module clinique du <i>CTD</i>
PIL (Patient Information Leaflet)	Notice
POA (Power of Attorney)	Procuration pour donner droit à la filiale de soumettre au nom du global
Price Certificate	Attestation de prix du produit
RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)	Document informatif destiné aux professionnels de santé
WWRS (Worldwide Registration Status)	Liste des pays où le produit est enregistré

## **Tableau 1.** Liste non exhaustive des documents requis pour un enregistrement<sup>9</sup>

### **1.1.4. Cas particuliers**

#### **→ Libye<sup>10</sup> :**

En ce qui concerne les cas particulier, on peut citer la Libye, qui n'enregistre pas les produits, mais les sites de production. Il n'y a donc pas d'AMM, ni de renouvellement pour ce pays. Dans ce cas, on enregistre seulement auprès du Ministère de la Santé le ou les sites de productions entrant dans la fabrication du produit et tous les produits provenant de ces sites enregistrés peuvent être vendus sur le marché libyen. Cependant, les sites enregistrés doivent être régulièrement renouvelés.

#### **→ Essais cliniques :**

En ce qui concerne les essais cliniques, certains pays demandent à ce que des patients locaux soient inclus dans les essais cliniques de phase 3 du produit pour pouvoir être enregistré au niveau national. D'où l'importance de bien établir la stratégie réglementaire en amont, dès lors que l'on a la liste des pays dans lequel on souhaite enregistrer le produit, de sorte que les essais cliniques rentrent également dans les requis réglementaires pour pouvoir soumettre aux autorités de santé. Le tableau suivant présente les particularités des données cliniques requises dans les pays émergents (voir tableau 2).

---

<sup>9</sup> V. et al. - 2018 - REGULATORY REQUIREMENTS FOR DRUG PRODUCTS REGISTRA.Pdf.

<sup>10</sup> [https://2016.export.gov/industry/health/healthcareresourceguide/eg\\_main\\_092404.asp](https://2016.export.gov/industry/health/healthcareresourceguide/eg_main_092404.asp) (accessed Sep 14, 2019).

Pays	Données cliniques locales requises
Chine	Phase I et Phase III (au moins 100 patients Chinois). Impact majeur sur le durée de développement et d'enregistrement.
Corée du Sud	Phase III chez les patients coréens s'ils ne sont pas admissibles à une exemption transitoire.
Taiwan	Acceptation possible d'autres données Asiatiques sinon études locales.
Vietnam	Données requises sur les patients locaux. Levée 5 ans après approbation dans le pays de référence.
Inde	Etudes locales avec au moins 100 patients. Dispensé en cas de besoin médical non satisfait.
Mexique	Etudes locales non obligatoires mais fortement recommandées surtout que le Mexique est le 1 <sup>er</sup> pays à enregistrer le produit.
Russie	Patients Russes dans la phase III ou dans les essais locaux. Bioéquivalence locale pour les génériques.

**Tableau 2.** Donnée cliniques locales requises<sup>11</sup>

Au Mexique, des études locales de bioéquivalence sont obligatoires pour l'enregistrement national d'un générique et doivent avoir lieu au Mexique par rapport à la médecine de référence au Mexique. Le protocole doit être préalablement

---

<sup>11</sup> Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America.

approuvé par les autorités mexicaines<sup>12</sup>.

→ Documents spécifiques<sup>13</sup> :

En Russie, le document normatif est un document spécifique requis dans le dossier pour un enregistrement local en Russie. Il est utilisé pour le contrôle de la qualité du produit par les autorités sanitaires locales lors de l'enregistrement du produit et il contient une description détaillée de chaque étape des méthodes d'analyse et de l'étiquetage ainsi que des informations sur le conditionnement (nombre de comprimés par blister, nombre de blister par boîte).

Les pays du Golfe, ou encore l'Arabie Saoudite demandent une déclaration d'absence de porc et d'alcool dans les composants du produit<sup>14</sup>.

→ Demande d'échantillon<sup>15</sup> :

Certains pays d'Afrique demandent des échantillons de produits finis lors de la soumission du dossier. Il faut donc qu'il y ait eu une production au préalable, ce qui peut être compliqué lors d'un produit encore jamais enregistré.

→ Nom de marque :

En Tunisie ou encore plus récemment en Iran le nom de marque du produit doit obligatoirement être le même que celui du pays de référence. Or parfois un même produit n'a pas le même nom de marque dans tous les pays membres de l'Union Européenne lorsqu'il a été enregistré par procédure nationale en Europe. Comme c'est le cas par exemple de l'anticoagulant Enoxaparine Sodium qui a pour nom de marque Lovenox® en France et Clexane® au Royaume-Unis.

→ Inspection GMP :

Le GMP est un document qui atteste de la conformité des sites fabricants au respect

---

<sup>12</sup> Garcia Arieta et al. - 2019 - A Survey of the Regulatory Requirements for the Ac.Pdf.

<sup>13</sup> Soltitskaya - 2018 - Some Specific Regulatory Aspects and Nuances of Dr.Pdf.

<sup>14</sup> Sravani et al. - 2017 - Regulatory Aspects of Pharmaceuticals in Gulf Co-o.Pdf.

<sup>15</sup> <https://www.nepad.org/file-download/download/public/14549>



des Bonnes Pratiques de Fabrication et est fournis par les autorités compétentes suite à une inspection au préalable de ces sites. Dans la majorité des pays émergents, le GMP requis est émis suite à une inspection d'une autorité reconnue par le pays dans lequel on souhaite enregistrer. Il existe donc des accords entre les pays pour éviter que chaque pays dans lequel on enregistre le produit vienne inspecter le site de production. Par exemple, en Argentine les autorités reconnaissent le GMP du Produit Fini délivré par les autorités des autres pays membres du Mercosur (Brésil, Paraguay, Uruguay, Venezuela et la Bolivie est en voie de devenir membre à part entière).<sup>16</sup>

Au Mexique, l'inspection pour le GMP est obligatoire sauf si le site est certifié par l'Australie, la Suède, le Canada, l'Europe, les USA, le Japon ou le Brésil.<sup>17</sup>

#### **1.1.5. Délais d'enregistrement**

Les procédures d'enregistrement vont en moyenne de 12 à 24 mois pour aller de la soumission du dossier à l'approbation par les Autorités de Santé. Certains pays peuvent mettre jusqu'à 30 mois comme l'Iran, 34 mois en Arabie Saoudite, 48 mois en Egypte ou encore 84 mois en Afrique du Sud soit 7 ans.

Cependant, dans certains pays l'estimation de ces délais est plus compliquée. En effet, le point de départ de l'évaluation du dossier par les autorités de santé n'est pas toujours la date de réception du dossier mais peut être la date de recevabilité du dossier. Lorsque la réglementation locale prévoit une phase de recevabilité du dossier, comme c'est le cas en Turquie par exemple (approbation 17 mois après la recevabilité du dossier), cela signifie qu'avant de procéder à l'évaluation du dossier l'autorité compétente vérifie que le dossier est bien complet au regard des requis réglementaires. C'est une étape préliminaire de la validation du dossier. Ce qui explique pourquoi certains délais plutôt courts sont en réalité beaucoup plus long compte tenue de la durée de cette étape de recevabilité du dossier qui n'a pas toujours de durée précisée dans la réglementation et qui donc peut parfois être

---

<sup>16</sup> GMP Inspections: Regulatory Aspects. *Regulatory Affairs in Latin America*, 2012.

<sup>17</sup> GMP Inspections by COFEPRIS. *Regulatory Affairs in Latin America*, 2013.

considérée comme illimitée dans les pays.

Il existe des procédures abrégées d'enregistrement en cas d'enjeux de santé public, comme c'est le cas du diabète en Ukraine (3 mois au lieu de 24 mois) ou en Arabie Saoudite (6 à 7 mois au lieu de 34 mois).

Dans ce cas, on peut soumettre directement le dossier qui a déjà été soumis en Europe ou aux US avec un rapport d'évaluation émis par l'EMA ou la FDA.

Le tableau suivant permet de comparer les délais d'approbation avec ou sans procédure abrégée (tableau 3).

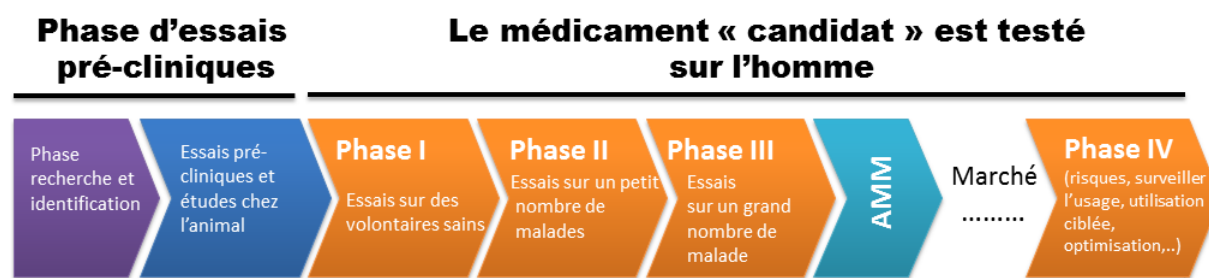
<b>Pays</b>	<b>Durée d'approbation (en mois)</b>	<b>Durée d'approbation en procédure abrégée (en mois)</b>
Arabie Saoudite	34	6-7
Egypte	36-48	6-18
Zambie	24-36	6 -12
Namibie	12-24	6 - 9
Zimbabwe	18-24	6 - 9
Botswana	24-36	6 - 12
Arménie	12	6
Afrique du Sud	84 (7 ans)	36 (3 ans)
Ouzbékistan	8-9	3-4
Ukraine	24	3
Maroc	36-40	15-18
Russie	15-16	12
Turquie	17	12
Géorgie	3	1
Brésil	13-24	9-14

**Tableau 3. Comparaison des délais d'enregistrement avec et sans procédure abrégée<sup>18</sup>**

---

<sup>18</sup> Voir site officiel de chaque Autorité de Santé [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/list\\_mra\\_websites\\_nov2012.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/list_mra_websites_nov2012.pdf)

Pour ne pas retarder le lancement du produit, il est parfois possible de soumettre les études cliniques de phase II conclues et de phase III (voir schéma suivant) en cours pour des cas spécifiques, par exemple des médicaments pour la prévention ou le traitement de maladies graves menaçant le pronostic vital ou très débilitantes. C'est ce qu'on appelle un programme de développement clinique abrégé. Cela a pour avantage de ne pas retarder le lancement du produit mais c'est plus risqué car toutes les données cliniques ne sont pas encore complètes au moment de la soumission du dossier.



**Figure 3** : les différentes phases des essais cliniques<sup>19</sup>

Les essais cliniques font partie de la Recherche & Développement (R&D) puisqu'ils visent à s'assurer de l'efficacité et de la sécurité du produit chez l'Homme, après les études pré-cliniques menées sur des cellules ou sur des animaux. Ils se déroulent en 4 phases :

- essais de phase I : font référence aux essais au cours desquels le médicament est administré pour la première fois à l'Homme. Le but est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables sur un nombre restreint d'individus volontaires sains.
- essais de phase II : font référence aux essais dont l'objectif est de déterminer

<sup>19</sup> Définitions <http://www.hnfc.fr/la-recherche/recherche-clinique/la-recherche-clinique-a-l-hnfc,340,438.html?> (accessed Sep 14, 2019).

la dose optimale d'administration du traitement chez l'Homme atteint de la pathologie indiquée. Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo ou le traitement de référence.

- essais de phase III : font référence aux essais ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement, sur un grand échantillon de patients. Ces études sont également comparatives, c'est-à-dire qu'un groupe de patients reçoit la molécule, tandis que l'autre groupe reçoit le placebo ou le traitement de référence. Ces essais permettent d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché et donc de commercialiser le médicament, si le traitement est jugé efficace avec des effets secondaires acceptables.
- essais de phase IV : font référence aux essais réalisés en « vraie vie », dans les conditions habituelles d'emploi du médicament, dont l'objectif est de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques.

#### **1.1.6. Propriété industrielle**

En ce qui concerne la propriété industrielle, le produit à enregistrer peut être protégé par un brevet qui a une durée de validité de 20 ans à compter du dépôt de la demande de brevet. C'est un titre de propriété qui confère à son titulaire un monopole d'exploitation temporaire en contrepartie de la publication de l'invention. Le titulaire est donc le seul à pouvoir fabriquer et commercialiser le produit (sauf s'il y a une licence) donc il a le droit d'interdire l'exploitation de son produit (action en contrefaçon). Le titulaire (propriétaire, breveté) n'est pas forcément l'inventeur même s'il est mentionné dans le brevet. Au bout de 20 ans le produit tombe dans le domaine du public, c'est donc l'arrivée des génériques; dès lors que la protection des données de l'AMM est également arrivée à échéance (en Europe : 10 ans, 11 ans si innovation majeur).

Un générique est un médicament ayant la même composition qualitative et

quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité (médicament de référence) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Un brevet est limité dans le temps mais aussi dans l'espace : il ne produit des effets que sur le territoire de l'Etat qui a délivré le titre contre le paiement de redevances.

A l'échelle mondiale, il existe une harmonisation du droit des brevets.

Création de l'organisation mondiale de la propriété industrielle (OMPI<sup>20</sup>) en 1967 dans le cadre de l'ONU qui a élaboré :

Le traité de coopération Washington de 1970 (*Patent Cooperation Treaty* - PCT<sup>21</sup>) ratifié à ce jour par 152 Etats : système unifié de dépôt, recherche et examen des demandes. On a d'abord le dépôt d'une demande internationale par exemple devant l'OMPI (Organisation Mondiale de la Propriété Industrielle) qui produit les mêmes effets que des dépôts simultanés dans tous les Etats désignés, puis la recherche internationale suivie de la délivrance du brevet du ressort des offices nationaux ou régionaux.

Le traité sur le droit des brevets Genève de 2000 (*Patent Law Treaty* - PLT<sup>22</sup>) qui définit un seuil d'exigences minimales pouvant être appliqué par les autorités étatiques lors d'une demande de brevet.

Un contrat de licence est une sorte de location : le titulaire du brevet (donneur de licence / concédant) reste propriétaire et autorise le licencié à exploiter ce droit. Le plus souvent, la licence est conclue à titre onéreux : paiement de redevances (royalties) souvent liées au chiffre d'affaires ou nombre de produit vendus.

Une licence volontaire peut être accordée par le titulaire, cela a par exemple été le cas de plusieurs laboratoires titulaires de brevets pour les antirétroviraux sous la pression d'ONG internationale ou suite à des poursuites pour pratiques anticoncurrentielles.

---

<sup>20</sup> Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle <https://www.wipo.int/portal/fr/index.html> (accessed Sep 14, 2019).

<sup>21</sup> PCT – The International Patent System <https://www.wipo.int/pct/en/> (accessed Sep 14, 2019).

<sup>22</sup> Patent Law Treaty (PLT) <https://www.wipo.int/treaties/en/ip/plt/index.html> (accessed Sep 14, 2019).

Il existe également des licences obligatoires pour les brevets visant la fabrication de médicaments. Ce mécanisme a été prévu par l'accord ADPIC<sup>23</sup> de 1994 (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce ou TRIPS en anglais pour *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) de l'OMC (Organisation Mondiale du Commerce). L'office indien, n'a admis la brevetabilité des médicaments qu'en 2005 (raison pour laquelle l'Inde est le plus gros producteur de génériques). Cet accord ADPIC a notamment imposé à Bayer une licence obligatoire pour son anti-cancéreux Nexavar en 2012.

Mais initialement cela ne concernait que la fabrication de médicament dans un pays pour son propre marché. Or certains pays très peu développés n'ont pas les capacités de production. D'où la Déclaration de Doha<sup>24</sup> en 2001 puis le protocole en 2005 et son entrée en vigueur en 2017 permettant l'utilisation du système de licence obligatoire pour la fabrication de médicaments destinés à l'exportation vers les pays les moins avancés (liste établie). Ceci a deux initiatives :

- une entreprise d'un pays de l'OMC (génériqueur) demande et obtient une licence obligatoire pour la fabrication et l'exportation de médicaments destinés à des pays moins avancés ;
- le ou les pays importateurs éligibles obtiennent, si le besoin s'en fait sentir en raison de l'existence d'un brevet sur leur territoire, une licence obligatoire permettant l'importation et la distribution des produits concernés.

Dans tous les cas, le titulaire perçoit des redevances. Des mesures destinés à identifier ces médicaments sont mises en places pour qu'ils ne soient pas réimportés vers des pays plus développés. L'UE a légiféré pour donner effet à cette mesure en faisant de l'UE le point de départ de l'exportation et en évitant le détournement vers les pays de l'Union Européenne. Ce régime unique est applicable à la licence obligatoire pour la fabrication et l'exportation de médicaments (Règlement n°816/2006 du 17 mai 2006).

---

<sup>23</sup> OMC | Accord sur les ADPIC - Aperçu [https://www.wto.org/french/tratop\\_f/trips\\_f/intel2\\_f.htm](https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/intel2_f.htm) (accessed Sep 14, 2019).

<sup>24</sup> OMC | Programme de Doha - La Déclaration de Doha expliquée [https://www.wto.org/french/tratop\\_f/dda\\_f/dohaexplained\\_f.htm](https://www.wto.org/french/tratop_f/dda_f/dohaexplained_f.htm) (accessed Sep 14, 2019).

### **1.1.7. Réponse à l'évaluation du dossier**

A l'issue d'un enregistrement, il existe trois réponses possibles délivrées par les autorités de santé:

- Dans le meilleur des cas : une lettre d'approbation est délivrée, on obtient alors l'AMM et le produit peut être commercialisé ;
- Beaucoup plus rare : une lettre de réponse complète peut être délivrée et signifie que l'autorité compétente ne peut accepter le dossier en l'état mais propose des axes d'amélioration pour pouvoir enregistrer le produit, tels que d'avantages d'essais cliniques par exemple ;
- Dans le pire des cas : une lettre de rejet est délivrée, cela est publié sur le site officiel de l'autorité évaluatrice et doit être notifié à l'ensemble des pays dans lesquels une procédure de soumission est envisagée. C'est le cas le plus redouté par les industriels, d'où l'importance de savoir analyser ce risque de rejet pour annuler la soumission du dossier avant d'avoir un rejet et éviter ainsi la publication de ce rejet. Certaines autorités publient également lorsqu'un industriel se désiste après avoir soumis un dossier d'enregistrement.

### **1.1.8. Mise en place du prix/remboursement**

Après l'obtention de l'AMM, vient la mise en place du prix du médicament. Cependant, dans certains pays de la zone Afrique / Moyen-Orient, l'étape du prix fait partie du processus d'évaluation du dossier et intervient alors avant l'obtention de l'AMM. Le produit ne peut être enregistré tant qu'il n'y a pas eu un accord sur le prix du médicament, ce qui peut parfois retarder de manière importante l'enregistrement et donc l'arrivée du produit sur le marché.<sup>25</sup>

---

<sup>25</sup> Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America.

En Tunisie, la mise en place du prix est un véritable challenge qui peut retarder l'enregistrement : dans les requis pour un enregistrement il est demandé le prix de référence du produit (prix en France, Allemagne, Italie, Espagne, Algérie) et des informations sur le remboursement du produit dans le pays de référence.<sup>26</sup>

## 1.2. Produit déjà commercialisé

La grande majorité des enregistrements sont en réalité soit des extensions de gamme (nouvelle présentation, nouveau dosage d'un produit déjà enregistré) soit des extensions de territoire (enregistrement du produit dans un nouveau pays). Ces enregistrements concernent donc des produits déjà commercialisés dans d'autres pays.

Certains produits déjà commercialisés dans les pays émergents peuvent faire l'objet d'une extension de gamme comme par exemple, la mise en place d'un nouveau dosage, ou encore, d'un changement de conditionnement. Ils sont ancrés dans un processus de *Life Cycle Management* (LCM) et seront de cette manière pris en charge par le responsable réglementaire produit. Selon les réglementations en vigueur, un tel changement peut être considéré comme un nouvel enregistrement dans certains pays, ou comme une variation chez d'autres.

En plus d'une extension de gamme, certains produits peuvent étendre le nombre de pays dans lesquels ils sont enregistrés. Cela peut se faire via une demande du siège social du laboratoire, mais également via une demande de la filiale. Dans ce cas, il s'agit de la procédure d'extension de territoire ou « *Territory extention process* ». En effet, un pays peut faire la demande d'enregistrement d'un produit sur son territoire s'il justifie la nécessité d'utilisation de ce produit. L'intérêt commercial confirmé, on met alors en place deux documents :

- un « *business case* » (BC) dans lequel on évalue les volumes de vente, les prix, et les concurrents locaux ;
- un « *sourcing case* » (SC) qui correspond à une proposition de site de fabrication.

---

<sup>26</sup> <https://pdfs.semanticscholar.org/ace1/03dcd330f292d45843972b30714f92dfd0f2.pdf>



L'intérêt commercial émis par la filiale doit être validé selon le besoin du pays, la population ciblée, le placement par rapport aux concurrents et le prix éventuel espéré par rapport aux coûts industriels.

Après cette validation commerciale vient alors la validation industrielle pour vérifier que le site de production est en mesure de produire le médicament candidat pour le pays et en quantité suffisante. Là aussi, au même titre que le choix du pays de référence, le choix du *Manufacturer* (site de production) est un choix stratégique qui ne doit pas mettre en péril l'enregistrement du produit dans le *country scope* (liste des pays dans lesquels on souhaite enregistrer le produit). L'entente entre les pays est primordiale et constitue un critère de choix pour définir le site de production. Par exemple, Israël ne pourra pas être choisi comme lieu de site de production si on veut pouvoir enregistrer le produit en Algérie, en Egypte, en Iran, en Arabie Saoudite ou dans certains pays du Golf (Emirats Arabes Unis, Qatar, Koweït).

Enfin la validation réglementaire se charge de vérifier la disponibilité des documents requis et d'établir la stratégie réglementaire.

Une fois que le responsable réglementaire confirme la faisabilité, vient la validation médicale pour s'assurer du besoin médical à couvrir dans le pays, puis enfin, la validation financière qui détermine la marge brute (coûts et prix de revient industriels « *Cost of Goods* » : CoGs) et l'intérêt financier de ce projet pour l'entreprise.

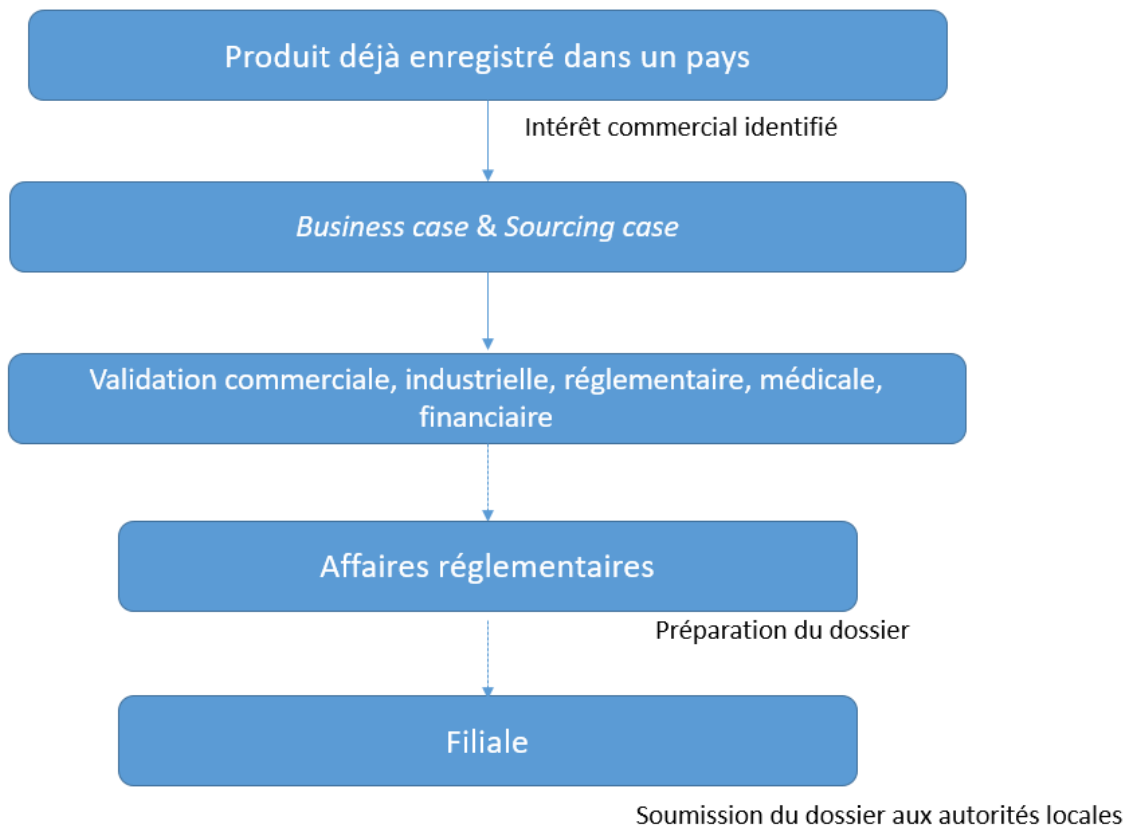
Quand l'accord est donné par la finance, le dossier complet peut ainsi être préparé: les documents administratifs doivent être commandés, le module 3 du dossier CTD est récupéré ainsi que les documents pré-cliniques et cliniques selon les spécificités requises par le pays. Une fois que la période d'obtention de tous les documents nécessaires à l'extension de territoire est déterminée, le planning de soumission, d'approbation et de lancement est mis en place en collaboration avec la filiale. La partie CMC et la partie labelling sont indépendantes, cela signifie qu'il est possible de choisir deux pays de référence différents, un pour la partie labelling et un autre pour la partie CMC. Dans la majorité des cas, c'est le même pays de référence qui est choisi pour les 2 parties.

Pour la partie CMC, le pays de référence doit avoir approuvé la documentation scientifique et administrative relative à la CMC afin d'obtenir l'enregistrement dans le pays d'intérêt. De même que, pour la partie labelling, la documentation clinique et non clinique ainsi que la notice et le RCP doivent être préalablement approuvés dans

le pays de référence pour pouvoir être enregistrés dans le pays d'intérêt.

La maison-mère envoie l'ensemble des documents nécessaires à l'enregistrement à la filiale, qui monte alors le dossier localement pour pouvoir le soumettre à ses autorités pour notamment la traduction de certaines parties en langage local.

Dans certains cas, la maison-mère envoie un dossier à la filiale déjà prêt à être soumis aux autorités locales (« *ready to submit* »).



**Figure 4. Procédure d'extension de territoire<sup>27</sup>**

Parfois, des échantillons en provenance du pays de référence seront requis pour l'enregistrement dans le pays d'intérêt. Il existe alors deux choix possible pour y répondre :

- soit on produit des échantillons directement mais cela génère des coûts de production élevé car c'est moins rentable de produire en petite quantité ;
- soit on prélève des échantillons d'un lot destiné à un autre pays si possible car cela est plus économique.

<sup>27</sup>Industrial Equipment Strategic Sourcing, Industrial Equipment Industry, Sourcing, AnalysisSpendEdge, 2018.

Mais cela dépend de plusieurs critères : la quantité nécessaire en échantillon, le type d'échantillon (produit fini ou non), le prix du produit et son coût de production, la disponibilité d'un lot ou non (plus difficile pour un nouvel enregistrement) et si le pays accepte un produit provenant d'un autre pays (même langage notamment).

## **2. Maintenance des produits**

### **2.1. Renouvellement d'AMM**

#### **2.1.1. Renouvellement de l'AMM conformément à la réglementation locale**

Une fois l'AMM obtenue, il faut maintenir le produit sur le marché. Cette maintenance se traduit par des renouvellements pour maintenir l'AMM valide et des variations pour garantir la conformité du dossier avec le produit mis sur le marché tout au long de la commercialisation du produit.

Une AMM est généralement valide pendant une période limitée. C'est pourquoi les autorités compétentes exigent que l'AMM soit renouvelée avec des requis réglementaires variables basés sur les réglementations locales.

Le renouvellement d'AMM est une activité parmi les nombreuses activités de maintenance réglementaire qui a lieu après l'enregistrement initial du produit dans un pays donné, requis préalable à l'importation et à la commercialisation du produit. Le titulaire de l'AMM est alors chargé de solliciter le renouvellement d'AMM avant son expiration. Dans le cas contraire, l'AMM expire et le médicament ne peut plus être commercialisé.

Le titulaire de l'AMM est responsable de fournir des renseignements à jour dans les meilleurs délais pour permettre aux autorités de santé de réévaluer la validité de l'AMM, les données concernant la qualité, l'efficacité du produit et le plus récent étiquetage. Pour cela, il est important d'avoir de solides connaissances sur :

- les réglementations de chaque pays ayant une AMM ;
- les échéances pour définir la date de soumission du dossier de renouvellement ;
- la date d'expiration de l'AMM ;
- les prérequis réglementaires ;
- les limites et conséquences en cas de retard dans la soumission ou de soumission après la date d'expiration et d'évaluer la conformité du dossier enregistré avec le produit mis sur le marché :
  - par exemple :
    - au Nigeria<sup>28</sup> : si aucun dossier de renouvellement d'AMM n'est soumis au plus tard 30 jours avant la date d'expiration de l'AMM, le produit est supprimé de la base de données des autorités de santé. Payer les frais de renouvellement ne confère pas une prolongation de la validité de l'AMM ;
    - en Tanzanie<sup>29</sup> : le dossier de renouvellement doit être soumis au plus tard 90 jours avant la date d'expiration de l'AMM.

### 2.1.2. Durée de validité de l'AMM

Les autorités de santé de la grande majorité des pays octroient l'AMM pour une durée de validité de 5 ans. Cependant, certains pays ont une AMM à durée illimitée. Au Kenya, l'AMM n'a pas de durée de validité, le renouvellement est remplacé depuis 2011 par des frais de rétention annuels, de même en Uganda et en Afrique du Sud.<sup>30</sup>

---

<sup>28</sup>[https://www.nafdac.gov.ng/wp-content/uploads/Files/Resources/Guidelines/R and R Guidelines/LOCAL/Guidelines-for-the-Renewal-of-Certificate-of-Registration-of-Herbal-Remedies-and-Dietary-Supplements-made-in-Nigeria.pdf](https://www.nafdac.gov.ng/wp-content/uploads/Files/Resources/Guidelines/R_and_R_Guidelines/LOCAL/Guidelines-for-the-Renewal-of-Certificate-of-Registration-of-Herbal-Remedies-and-Dietary-Supplements-made-in-Nigeria.pdf)

<sup>29</sup> <http://www.rfa.co.za/wp-content/uploads/2012/11/Tanzania-Guidelines-for-Renewal-of-Regstration-of-Human-and-Veternary-Medicine1708.pdf>

<sup>30</sup> SAHPRA - South African Health Products Regulatory Authority <https://www.sahpra.org.za/Publications/Index/9> (accessed Sep 15, 2019).

Au Liban, les AMM n'ont pas de date d'expiration, mais le CPP du pays de référence doit être soumis tous les 5 ans pour le renouvellement du prix.<sup>31</sup>

Au Qatar, l'AMM initiale avait une durée de validité illimitée mais les réglementations viennent de changer pour un renouvellement tous les 5 ans.<sup>32</sup>

Toutefois, la durée de validité de l'AMM peut être plus courte que 5 ans dans quelques pays. Par exemple, la durée de validité de l'AMM est de 4 ans en Ethiopie et en Iran, 3 ans au Ghana, en Inde, au Koweït, au Laos et en Mongolie. Au Népal et à Singapour l'AMM ne dure qu'un an. Cela génère des renouvellements beaucoup plus fréquents pour ces pays.

Pour d'autres pays l'AMM a une durée supérieure à 5 ans. Comme par exemple au Venezuela où l'AMM est valable 7ans, ou encore en Egypte où l'AMM est valable 10 ans (5 ans pour les médicaments biologiques) ce qui laisse plus de marge pour les renouvellements dans ces pays.<sup>33</sup>

Toutefois, vu la constante évolution des réglementations dans les pays émergents ces délais sont susceptibles de changer.

En France et plus généralement dans les Etats membres de l'Union Européenne il n'y a plus qu'un renouvellement unique au bout de 5 ans après l'enregistrement initial ensuite l'AMM devient valable sans limitation de durée avec un renforcement des obligations de pharmacovigilance. A l'inverse, dans la majorité des pays émergents l'AMM ne devient pas illimitée au terme de la procédure du premier enregistrement mais dispose d'une échéance fixe de renouvellement.

### **2.1.3. Processus de renouvellement de l'AMM**

Le renouvellement des AMM est réalisé selon trois étapes principales (figure 5) :

- la préparation du plan de renouvellement ;

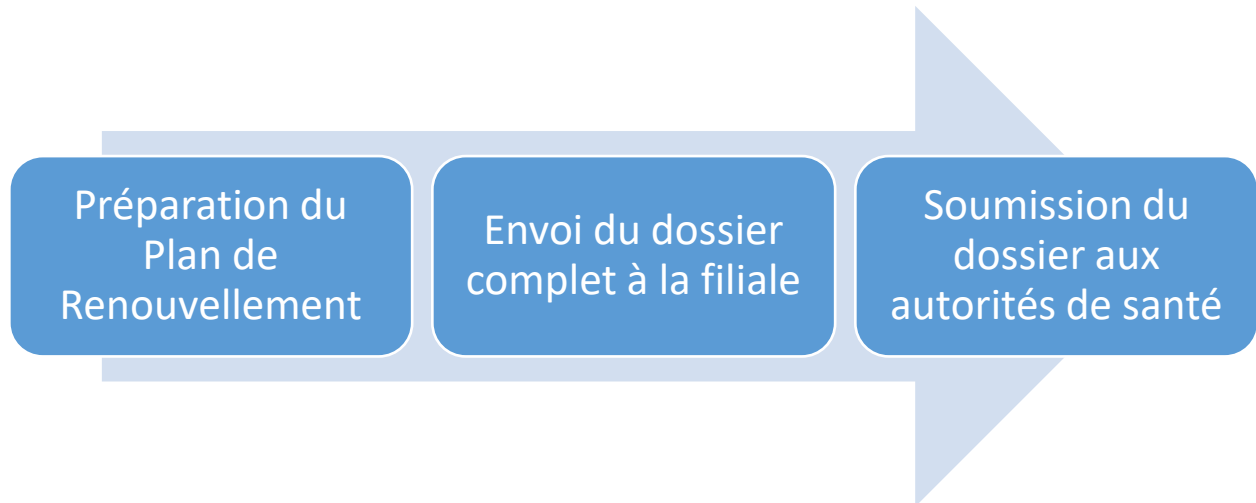
---

<sup>31</sup> [https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Lebanon\\_PSCPQuestionnaire\\_29022012.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Lebanon_PSCPQuestionnaire_29022012.pdf?ua=1)

<sup>32</sup> Registration & Licensing <https://www.moph.gov.qa/qatar-council-of-health-practitioners/Pages/registration-n-licensing.aspx> (accessed Sep 15, 2019).

<sup>33</sup> [https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_el-malahi\\_zohaira\\_2018.pdf](https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_el-malahi_zohaira_2018.pdf)

- la constitution et l'envoi du dossier de renouvellement par le global aux filiales ;
- la soumission du dossier par les filiales, les réponses aux objections des autorités de santé et l'approbation.



**Figure 5.** Processus de renouvellement d'une AMM<sup>34</sup>

#### 2.1.3.1. Préparation du Plan de Renouvellement :

Le plan de renouvellement doit être établi et validé par les Affaires réglementaires globales et les filiales avant l'expiration de l'AMM, à la fois pour anticiper les dates d'envoi de dossier de renouvellement par la région ainsi que les dates de soumission de ces dossiers aux autorités de santé.

Pour mettre en place ce plan de renouvellement (figure 6) on fait un rétro planning en prenant en compte :

- La date d'expiration de l'AMM qui constitue le point de départ du rétro planning ;
- Le délai habituel pour obtenir l'approbation ;
- Le temps de soumission avant la date d'expiration ;
- Le temps d'envoi du dossier à la filiale avant la date d'expiration ;
- Le temps de constitution du dossier.

A partir de ces données, la date butoir de l'envoi du dossier à la filiale et la date butoir de soumission du dossier aux autorités de santé sont déterminées.

Ce plan est ensuite diffusé à tous les départements et parties tierces afin que chacun

---

<sup>34</sup> Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America

y apporte sa contribution de façon à anticiper les commandes de documents administratifs. C'est donc un outil de planning essentiel au maintien des AMM dans les pays.

Bien que ce plan soit établi, il arrive qu'une AMM soit discontinuée et le renouvellement n'est plus justifié. Dans d'autres cas, les réglementations changent et un renouvellement supplémentaire doit être envisagé. Ce sont les raisons pour lesquelles ce plan de renouvellement doit rester modifiable, et doit être mis à jour régulièrement de manière à toujours être en conformité avec les réglementations locales et pour garantir la validité des AMM tant que le produit est sur le marché.

#### 2.1.3.2. Constitution et envoi du dossier de renouvellement à la filiale

Une fois le plan de renouvellement établi, la date butoir pour l'envoi du dossier à la filiale ainsi que la date butoir pour la soumission du dossier aux autorités de santé sont donc fixées. Pour respecter ces dates attendues, il faut d'abord préparer le dossier de renouvellement. Pour cela, il faut veiller à prendre en considération les exigences réglementaires de tous les pays concernés par le renouvellement. La première étape consiste donc à recueillir les exigences réglementaires pour les renouvellements de dossier qui couvrent à la fois :

- Les documents administratifs ;
- Les exigences précliniques ;
- Les exigences cliniques ;
- Les données de pharmacovigilance ;
- Les données CMC ;
- Les échantillons.

En ce qui concerne les documents administratifs requis, il faut d'abord les commander suffisamment à l'avance pour ne pas retarder le renouvellement. Leur réception peut être plus ou moins longue selon le degré de certification exigé (simple signature, apostille, ou légalisation complète). Des copies peuvent également être demandées. Cela peut prendre entre 1 à 8 mois selon le pays émetteur. L'acte de légalisation permet de garantir l'origine et la conformité à la loi des documents établis

dans le pays de référence. Cette formalité atteste de l'authenticité de la signature d'un acte, la qualité du signataire et l'identité du sceau ou timbre inscrit sur l'acte en question. La législation donne lieu à l'apposition d'un cachet. Avec le Brexit, les CPP (*Certificate of Pharmaceutical Product*) émis par l'EMA ont des retards pouvant aller jusqu'à 20 mois<sup>35</sup>. Il faut donc savoir anticiper au maximum la commande des documents administratifs sans pour autant trop l'anticiper car il faut s'assurer que les documents commandés seront toujours valides au moment de leur soumission. L'Algérie par exemple a la particularité d'exiger des CPP datant de moins de 2 ans au moment de leur soumission. De plus, la durée de validité d'un GMP délivré par un pays membre de l'Union Européenne est de 3 ans. Il faut donc savoir prendre en considération tous les facteurs influençant la durée de l'émission des différents documents administratifs tout en faisant également attention à leur durée de validité pour s'assurer qu'ils seront encore valides au moment de leur soumission.<sup>36</sup>

En fonction de la réglementation locale des différents pays dans lesquels le produit a été enregistré, les dossiers de renouvellement peuvent contenir tout ou partie des documents présentés ci-dessous. (voir tableau 4 suivant)

---

<sup>35</sup> HRABOVSKI, G. Revised timelines for certificates of pharmaceutical products (CPPs) and temporary arrangements during EMA's relocation <https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-timelines-certificates-pharmaceutical-products-cpps-temporary-arrangements-during-emas> (accessed Sep 15, 2019).

<sup>36</sup> GMP certificates <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/supervision-and-inspection/gmp-certificates/> (accessed Sep 15, 2019).



Type de document	Définition
Artworks	Maquette des packagings primaire et secondaire et de la notice d'information
AOE (Autorisation d'Ouverture de l'Etablissement) / ML (Manufacturing Licence)	Document qui autorise un tiers à produire une liste de médicaments arrêtée pour le compte du détenteur de l'AMM.
BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) / GMPc (Good Manufacturing Practice certificate)	Certificat de bonnes pratiques de fabrication émis suite aux inspections et autorisant la production industrielle de produits à usage pharmaceutique.
CPP (Certificate of Pharmaceutical Product)	Au « format OMS », il contient les détails du médicament d'intérêt. Il est émis par le pays exportateur de référence et est requis par les pays importateurs.
Code Produit	Numéro d'identification d'un produit attribué par la <i>supply chain</i> ; il permet de commander des échantillons.
Dossier de lot / BMR (Batch Manufacturing Record)	Dossier de fabrication des lots qui contient toutes les données et les étapes des procédés de fabrication; il garantit la traçabilité du produit.
Module 3	Module Qualité du CTD
RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)	Document informatif destiné aux professionnels de santé
SMF (Site Master Files)	Document qui fournit des informations sur la qualité et les procédés de fabrication d'un produit.

#### **Tableau 4.** Liste non exhaustive des documents requis pour un renouvellement<sup>37</sup>

Les dates d'envoi du dossier à la filiale et de soumission aux autorités de santé doivent faire l'objet d'un traçage par les industriels au niveau interne, et parfois sont mis en place des indicateurs clés de performance (KPI) pour évaluer notamment la différence entre la date prévue d'envoi du dossier et la date réelle d'envoi. Si la date réelle dépasse la date prévue d'envoi du dossier, le KPI est négatif, et le retard doit être justifié.

La préparation du dossier de renouvellement peut aussi être l'opportunité de soumettre par la même occasion les variations labelling, administratives (les changements de nom ou d'adresse du détenteur de l'AMM ou du site de fabrication) et qualité si besoin et si les réglementations locales le permettent. Même si cela est possible, cette stratégie n'est pas toujours recommandée car elle peut prolonger les délais d'approbation par les autorités de santé. Cependant tous les pays n'ont pas la possibilité de pouvoir soumettre une variation en même temps qu'un renouvellement. Pour ces pays-là il est impossible de soumettre une variation pendant toute la durée de l'évaluation du dossier de renouvellement. Il faudra attendre l'approbation du renouvellement pour pouvoir soumettre la variation. Pour que le produit mis sur le marché soit toujours conforme à ce qui est enregistré, il faut donc bien analyser la durée de mise en place d'un renouvellement dans ces pays pour pouvoir établir la stratégie de soumission de variation.

##### 2.1.3.3. Soumission aux autorités de santé

Il existe différents formats de dossier de renouvellements possible donc il est important de bien déterminer quel est le format requis selon les réglementations locales pour chaque pays où l'on souhaite renouveler l'AMM.

Le format CTD (*Common Technical Document*) est un format harmonisé commun aux trois grandes zones ICH (*International Conference on Harmonization*) qui sont

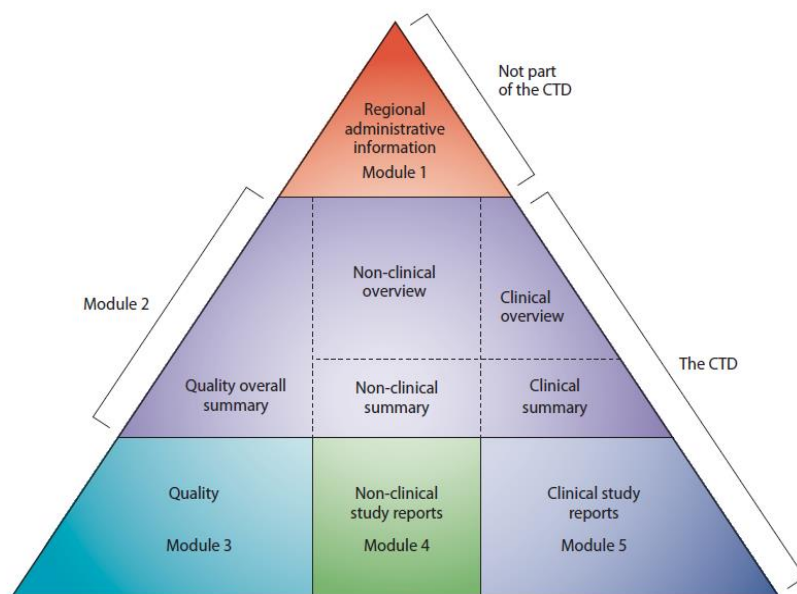
---

<sup>37</sup> [https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_el-malahi\\_zohaira\\_2018.pdf](https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_el-malahi_zohaira_2018.pdf)

l'Europe, les USA et le Japon. Ce format est aujourd'hui reconnu quasiment mondialement. Il permet aux industriels de faciliter la mise en place du dossier pour la soumission d'une variation, et aux autorités de santé de faciliter leur évaluation, permettant ainsi une conformité entre le dossier enregistré et le produit mis sur le marché.

Le format CTD est organisé selon 5 modules (figure 6) qui sont :

- Le Module 1 : c'est la partie administrative du dossier ; elle est spécifique à chaque région. Cette partie contient notamment le formulaire de la demande, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice ou encore l'étiquetage. Cette partie est considérée comme étant hors-CTD.  
Les autres Modules (2,3,4) sont communs aux régions.
- Le Module 2 : c'est un résumé des Modules 3,4 et 5.
- Le module 3 : c'est la partie qualité du dossier ou partie CMC (*Chemistry, Manufacturing and Controls*). Elle comporte toute les documentations chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au procédé de fabrication du médicament.
- Le Module 4 : c'est la partie sécurité du produit ou partie pré-clinique. Elle comporte toute la documentation toxicologique et pharmacologique des études réalisée sur les animaux.
- Le Module 5 : c'est la partie efficacité ou partie clinique du dossier. Elle comporte toute la documentation relative aux essais-cliniques qui sont des études menées sur l'Homme sur l'usage du médicament. Après l'obtention de l'AMM, c'est dans cette partie que sont ajoutées des pharmacovigilance relatives à la phase IV notamment avec les PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) qui sont des rapports périodiques actualisés relatifs à l'usage du médicament.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

**Figure 6.** Diagramme représentant le format CTD (Triangle CTD)<sup>38</sup>

Dans la zone des pays émergents il existe 3 formats possibles :

- Le format pCTD (Paper Common Technical Document) ;
- Le format eCTD (Electronic Common Technical Document) ;
- Le format aCTD (ASEAN Common Technical Document).

L'ASEAN<sup>39</sup> (*Association of Southeast Asian Nations*) est une zone de libre-échange établie suite à un accord signé le 28 janvier 1992 à Singapour entre les pays membres de l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est. Il est entré en vigueur en 2003.

Dans les pays émergents le format le plus utilisé reste encore le format pCTD qui est une version papier du format CTD (Common Technical Document).

Seulement quelques pays comme l'Arménie, la Corée du Sud ou encore l'Afrique du Sud utilisent comme en Europe uniquement le format eCTD (Electronic Common Technical Document) qui correspond à la version électronique du CTD.

Le format aCTD est utilisé au Vietnam, en Thaïlande, en Birmanie, au Cambodge, en

<sup>38</sup> <https://www.ich.org/products/ctd.html>

<sup>39</sup> <https://asean.org/>

Indonésie, en Malaisie ou aux Philippines.<sup>40</sup>

D'autres pays peuvent accepter les deux formats (eCTD et pCTD), comme c'est le cas de certains pays du Golfe par exemple.

Une fois le dossier établi, les filiales le soumettent aux autorités compétentes et indiquent la date de soumission effective dans la base de données réglementaires.

La date exigée de soumission du dossier de renouvellement par les autorités de santé est très variable d'un pays à un autre. La Chine<sup>41</sup> par exemple exige une soumission au plus tard 18 mois avant la date d'expiration de l'AMM; d'autres pays laissent une marge de manœuvre beaucoup plus grande en exigeant une soumission au plus tard 1 mois avant la date d'expiration de l'AMM comme c'est le cas par exemple en Algérie ou encore au Togo. Des frais de pénalité peuvent être appliqués par les autorités de santé si on ne soumet pas avant la date d'expiration, comme c'est le cas en Tunisie.

Même si la soumission du dossier de renouvellement est exigée un certain temps avant la date d'expiration de l'AMM, l'approbation n'est pas toujours exigée avant l'expiration. Dans ce cas, le produit peut toujours être commercialisé, même après expiration pendant l'évaluation du dossier de renouvellement par les autorités de santé.

Au Qatar, la récente réglementation locale concernant les renouvellements autorise une soumission après expiration de l'AMM et jusqu'à 6 mois après la date d'expiration sinon le dossier est considéré comme un nouvel enregistrement.

Pour les cas où l'approbation du dossier de renouvellement est exigée avant l'expiration de l'AMM, si ce délai n'est pas respecté alors le produit ne pourra plus être importé. Seulement le produit déjà présent à l'intérieur des frontières du pays pourra être commercialisé. L'AMM expirée n'est donc pas annulée.

De la même manière, un second KPI peut être mis en place par les industriels en

---

<sup>40</sup> Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America

<sup>41</sup> Drug Administration Law of China-China FDA,SFDA,CFDA,MOH,MOA,AQSIQ,CNCA,CIQ registration approval license for cosmetics,health food supplement,medical device,IVD,drug,infant milk powder,dairy,pet food ,disinfectant etc. <http://www.sfdachina.com/info/71-1.htm> (accessed Sep 15, 2019).

interne pour évaluer la différence entre la date prévue de soumission du dossier et la date réelle de soumission auprès des autorités de santé. Si la date réelle dépasse la date prévue d'envoi du dossier, le KPI est négatif et doit être justifié également.

Dans certains pays il est possible de soumettre le dossier de renouvellement après la date d'expiration de l'AMM tant que l'on informe les autorités du retard du renouvellement et que les redevances pour le renouvellement sont payées.

#### **2.1.4. Réponse à l'évaluation du dossier**

Il est important de suivre le plan de renouvellement car il faut anticiper le temps de revue du dossier par les autorités de santé avant l'approbation et donc l'obtention de la notification de renouvellement de l'AMM. Au cours de cette revue de dossier, l'autorité compétente peut émettre des objections à la filiale. Elles peuvent entre autre porter sur la qualité, l'efficacité, le labelling ou encore sur les documents administratifs.

En effet, à l'issue de l'évaluation du dossier de renouvellement par les autorités de santé, il existe trois réponses possibles délivrées par les autorités de santé:

- En cas de réponse positive : une lettre d'approbation est délivrée, on obtient alors une nouvelle AMM renouvelée permettant la commercialisation du produit ;
- Dans certains cas, dû au retard des autorités, le renouvellement de l'AMM n'est pas systématiquement délivré ; le reçu de renouvellement fait alors preuve de la validité de l'AMM pour la continuité de la commercialisation du produit ;
- En cas de réponse négative : une lettre de rejet expliquant le résultat de l'évaluation est délivrée. Cette lettre précise les données manquantes ou incomplètes qui doivent être fournies. La réponse aux autorités doit se faire dans un délai souvent court qui est imposé par les autorités elles-mêmes.

## 2.2. Variations

Après l'obtention d'une première autorisation de mise sur le marché, diverses procédures post-autorisation sont nécessaires afin de maintenir la licence (renouvellement) ou d'y apporter les modifications nécessaires (variations).

Des modifications du dossier d'AMM sont requises selon les réglementations en vigueur de chaque pays dans lequel le produit est enregistré. Ces modifications concernent des données ou des informations supplémentaires disponibles sur le produit par rapport à ce qui a été déjà enregistré dans le dossier. Ces modifications sont mises en œuvre par le biais d'une classification spécifique en fonction de la complexité de la modification et des réglementations locales, et sont la plupart de temps soumises à l'approbation de l'Autorité nationale compétente.

Il existe plusieurs types de variations telles que :

- les variations *CMC* ;
- les variations *labelling* ;
- les variations *safety*.

Les variations *CMC* concernent une modification du Module 3 du format CTD du dossier d'AMM. C'est la partie qualité du dossier (voir précédemment).

Les variations *labelling* concernent des modifications de la notice, de la boîte, de l'étiquette, ou du RCP figurant dans le Module 1 du dossier d'AMM.

Les variations *safety* concernent la sécurité liée à l'utilisation du médicament notamment au regard des données de pharmacovigilance figurant dans le Module 5 du dossier d'AMM.

Les différentes variations sont reliées entre elles : certaines variations *CMC* ou des variations *safety* peuvent avoir un impact sur le *labelling* lorsque la donnée à modifier figure sur les articles de conditionnement du produit (notice, étiquette, boîte).

Le *labelling* est mis à jour soit suite à un signal de pharmacovigilance, soit suite à une décision de la compagnie, soit sur demande des autorités de santé.

L'information de mise à jour du labelling est communiquée aux pays de la région où le produit en question est enregistré selon les réglementations en vigueur. Le traitement de ce type de mise à jour diffère en fonction du pays. On peut retarder une soumission de variation pour la soumettre en même temps qu'un renouvellement dans certains pays. On a la possibilité de soumettre plusieurs variations en même temps (CMC / labelling) dans certains pays également. On peut parfois aussi soumettre une nouvelle variation même si une variation est toujours en cours d'étude mais pas toujours. En effet, en Afrique du Sud par exemple, il est impossible de soumettre une nouvelle variation si une variation est encore en cours de revue. Il faudra donc attendre l'approbation de la variation en cours avant de pouvoir soumettre la nouvelle.

En fonction des exigences réglementaires locales, on distingue deux types de pays : les pays d'action directe et les pays d'action différée.

Les pays d'action directe, comme par exemple la Russie, le Pakistan et l'Afrique du Sud, où les filiales développent leur propre labelling basé sur les directives de la maison-mère et soumettent la variation à leurs autorités de santé sans avoir besoin de l'approbation d'un pays de référence.

Quant aux pays d'action différée, ils se réfèrent au labelling déjà approuvé dans leur pays de référence. Dans un 1<sup>er</sup> temps, la SIL ou *Safety Information Letter* leur est envoyée pour les avertir qu'une variation a été soumise dans leur pays de référence. C'est une lettre que les filiales déposent auprès de leurs autorités de santé pour les informer du contenu de la variation. Une fois que cette variation est approuvée dans le pays de référence, elle peut être soumise dans les pays d'action différée.

Le dossier de variation est alors préparé au niveau industriel puis soumis aux autorités compétentes avec un suivi de l'implémentation de cette variation.

On parle de pays hybride quand un pays qui d'habitude se réfère à un labelling déjà approuvé, décide de soumettre avant l'approbation du pays de référence pour des raisons de sécurité.

Avant d'envoyer une variation aux filiales il faut :

- identifier les requis réglementaires des pays dans lesquels le produit est enregistré. Cela passe par l'évaluation de l'impact réglementaire pour savoir si



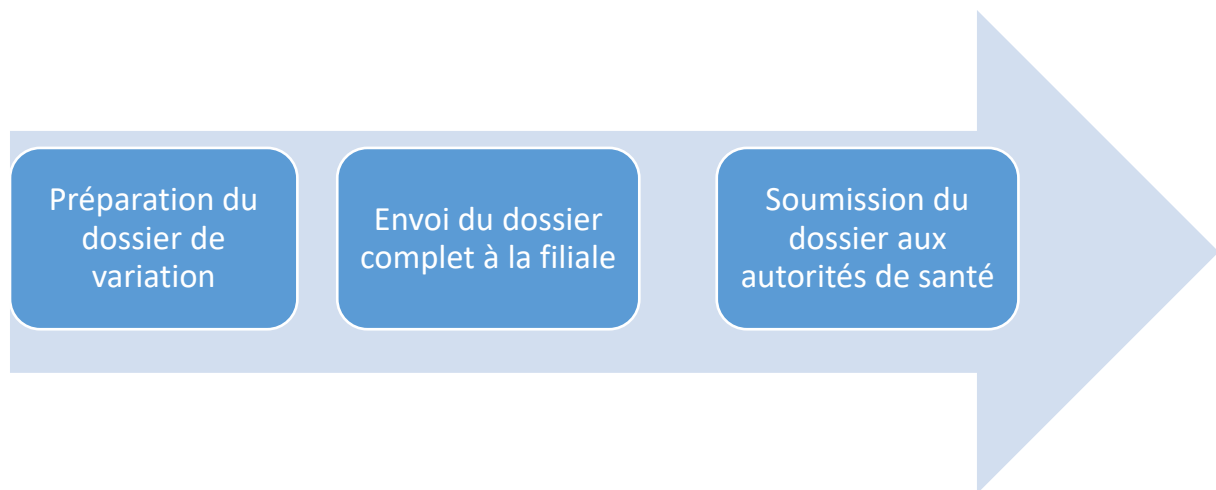
ce changement nécessite la soumission d'une variation auprès des autorités et si oui, identifier les requis selon le type de variation auquel ce changement correspond ;

- Mettre en place la stratégie réglementaire de soumission dans les pays concernés par ce changement ayant un impact réglementaire.

Pour un même pays, les requis en terme de documents demandés pour un renouvellement ne sont pas les mêmes que pour une variation, encore différent pour un enregistrement. Les documents peuvent être plus ou moins nombreux selon le produit (médicament biologique ou chimique).

Suite à des ententes historiques, certains pays d'Afrique demandent moins de documents quand c'est la France le pays de référence que quand c'est un autre pays.

Une fois que le dossier de variation est préparé, il est ensuite soumis aux autorités compétentes. Les délais de soumission sont très variables d'un pays à l'autre. Cela peut aller de 90 jours à 360 jours à partir de la date d'envoi de la variation selon les pays. Certains pays ont un nombre limité de rendez-vous avec leurs autorités de santé pour pouvoir soumettre.



**Figure 7.** De la préparation à la soumission d'une variation

Comme pour les renouvellements, une phase de recevabilité du dossier peut être requise, pouvant allonger les délais d'approbation des autorités de santé. La durée

de l'évaluation est propre à chaque pays. Cette variabilité des délais d'approbation est à l'origine de toute la complexité pour les industriels à pouvoir mettre en place le changement sur un produit à une même date pour plusieurs pays.

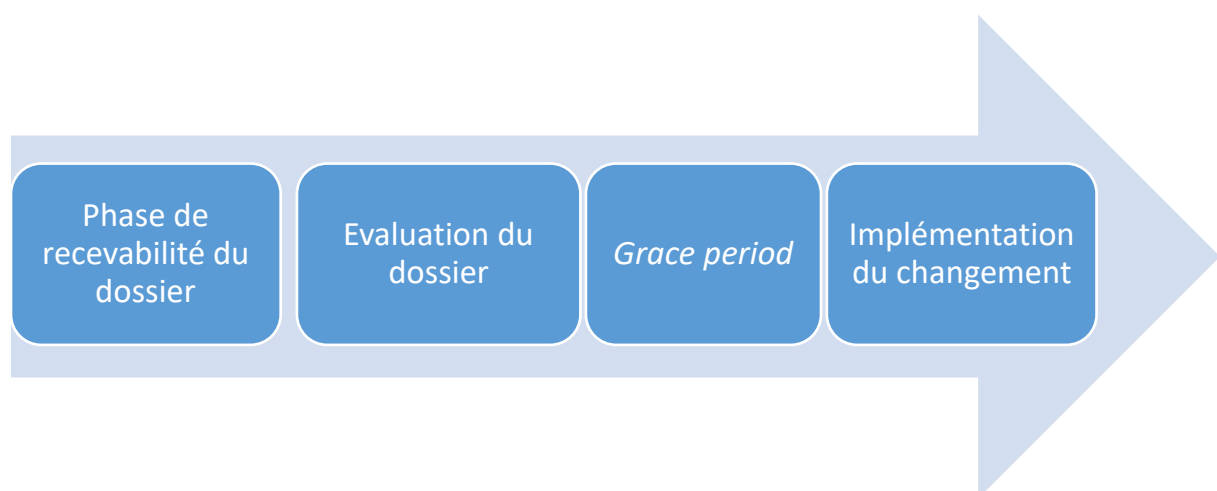
En fonction de l'impact réglementaire du changement, une simple notification peut être requise, ou alors il faut attendre l'approbation de l'autorité de santé pour pouvoir implémenter ce changement.

Une fois que la notification auprès de l'autorité compétente concernée et / ou l'approbation des autorités de santé est obtenue vient alors la phase de l'implémentation du changement.

Parfois l'implémentation de ce changement a lieu immédiatement après la soumission aux autorités sans attendre l'approbation pour des raisons de sécurité.

La « *grace period* » correspond à la durée entre l'approbation du changement par les autorités de santé et l'implémentation de ce changement dans le pays en question. Durant cette période les autorités acceptent que le produit sur le marché n'implémente pas encore le changement en attendant. Cela permet à l'industriel d'attendre que les autres pays acceptent également le changement pour faciliter la transition vers ce changement au niveau des sites de productions.

Pour garantir la conformité du dossier enregistré avec le produit mis sur le marché l'industriel doit implémenter le changement approuvé avant la fin de la « *grace period* ».



**Figure 8.** De la soumission à l'implémentation d'une variation

Lorsqu'un produit est enregistré à l'international, un même code article peut être à destination de plusieurs pays dès lors que ce dernier répond aux exigences réglementaires de tous les pays dans lequel il est commercialisé.

En pratique, dès qu'une variation implique le changement d'une ou plusieurs sections des articles de conditionnement du produit (conditionnement primaire ou secondaire), le degré d'urgence des modifications à faire est évalué. Le processus de l'implémentation industrielle de ce changement est alors initié lors du comité de change control. Ce comité regroupe, en plus des Affaires Réglementaires, des représentants de la chaîne d'approvisionnement (*Supply Chain*), et de l'équipe Packaging qui eux vont coordonner ces changements avec les sites de fabrication. Ce comité a pour mission de revoir et valider les codes articles et les pays qui les utilisent, de décider de créer un nouveau code article ou de sélectionner le code à mettre à jour et d'approuver un plan d'action pour la mise à disposition des maquettes révisées et de la mise en production de ces nouveaux articles de conditionnements.

- Lors du passage au comité de change control, le produit et les détails du changement sont présentés et le comité valide la demande de mise à jour des codes articles en se basant sur l'avis de l'équipe *Supply Chain* et du site de production et définit les actions à faire par chaque partie.
- Après avoir reçu et validé tous les textes des notices (en format *word*), un second comité se réunit. Il confirme le planning des disponibilités des *artworks* à jour et des échantillons et valide les *artworks* annotés.
- Une validation des maquettes (étuis, étiquettes et notices) est faite par les Affaires Réglementaires dans l'outil industriel.
- L'autorisation de production sera alors donnée par les Affaires Réglementaires quand tous les pays partageant le pack auront approuvé la variation. Les filiales et la *Supply Chain* seront informées.
- Le produit est à partir de ce moment-là prêt à être fabriqué avec les nouveaux changements.

Les dates d'envoi des dossiers de variations doivent être dûment planifiées. En effet, afin de s'assurer de la compliance des produits avec les dossiers enregistrés dans les pays, il faut que ces produits implémentant le changement arrivent sur le marché du pays au bon moment par rapport à leur soumission ou à l'approbation des variations qu'ils apportent. Il faut alors tenir compte de plusieurs facteurs tels que les délais de réception du dossier et de la soumission aux autorités, la variabilité des délais d'approbation selon les pays ainsi que la durée d'acceptation des lots non mis à jour valable d'un pays à un autre mais aussi les délais nécessaires pour l'implémentation industrielle au niveau du site de fabrication.

L'implémentation du changement doit alors se faire après avoir obtenu l'approbation de l'ensemble des pays partageant ce code article. Or les temps d'évaluation des dossiers de variation sont très variables d'un pays à l'autre. La stratégie réglementaire pour les soumissions des dossiers de variations dans l'ensemble des pays est donc un enjeu majeur pour assurer la conformité du dossier enregistré avec le produit mis sur le marché. Dans certains cas, quand la durée d'approbation d'un pays est très tardive par rapport à celle des autres pays partageant le même code article alors l'industriel peut décider de mettre en place de changement pour éviter la non conformité dans l'ensemble des pays ayant déjà approuvé ce changement. Dans tous les cas, la mise en œuvre anticipée du changement ne sera acceptée qu'en cas d'amélioration majeure de la qualité, de l'efficacité ou de la sécurité du produit. Auquel cas, elle pourra faire l'objet de refus aux frontières de l'importation du produit considéré comme étant non conforme.

A l'inverse, la mise en œuvre tardive de l'implémentation d'un changement dans un pays ayant déjà approuvé et dont la « *grace period* » est écoulée peut générer des ruptures de stock dans la mesure où le pays passe une commande sur le nouveau code article approuvé mais qui n'est pas encore fabriqué au niveau des sites de production. On comprend alors l'enjeu majeur pour les industriels de la mise en place des variations dans les pays émergents où les réglementations sont très diverses et en constante évolution pour assurer de façon permanente l'accès aux médicaments essentiels dans les meilleures conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité possibles.

### 2.3. Gestion des ruptures d'approvisionnement

Par définition, les industriels ont l'obligation de fournir les médicaments essentiels de manière permanente et en quantité suffisante avec une qualité optimale et à un prix abordable à l'ensemble des pays ayant un besoin de santé prioritaire<sup>42</sup>.

La rupture d'approvisionnement résulte soit d'une rupture de stock soit d'une rupture dans la chaîne de distribution. La rupture de stock se définit comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament<sup>43</sup>. La rupture dans la chaîne de distribution du médicament se définit comme le non approvisionnement d'une officine ou d'une pharmacie hospitalière en l'absence de rupture de stock. Lorsqu'elle concerne des médicaments essentiels, la rupture d'approvisionnement peut entraîner un risque de santé publique.

Les causes de ruptures d'approvisionnement sont nombreuses :

- les problèmes liés à la production : un défaut sur la qualité, ou encore une incapacité de production dû à un manquement de matière première peut générer des retards de production ;
- l'augmentation de la demande : dans les pays émergents les demandes en médicaments sont de plus en plus fortes or les capacités de productions pour les industriels sont limitées ;
- l'augmentation subite des ventes : lors d'une épidémie par exemple.

Pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement, les industriels mettent en œuvre des plans de gestions des risques en optimisant au maximum leurs lignes de production ou en ayant recours à de la sous-traitance pour pouvoir répondre aux fortes demandes. Des plans d'approvisionnements d'urgence sont alors mis en place

---

<sup>42</sup> OMS | Médicaments essentiels [http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/fr/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/) (accessed Sep 13, 2019).

<sup>43</sup> Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> (accessed Sep 15, 2019).

pour pouvoir fournir un maximum de pays.

En cas de rupture d'approvisionnement constatée, les industriels ont l'obligation de le déclarer aux autorités de santé concernées selon les réglementations en vigueur et de mettre en place des solutions alternatives appropriées.

Dans le cadre des médicaments inscrits sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS (21<sup>ème</sup> édition en 2019)<sup>44</sup>, les mesures pour lutter contre la pénurie de ces médicaments font l'objet d'une attention particulière par l'OMS.<sup>45</sup>

L'importance de la gestion d'approvisionnement passe par la compréhension de la demande, par une approche éthique de l'approvisionnement et par l'élaboration d'un prix équitable du médicament à la fois viable pour l'industriel et abordable pour les pays émergents. Pour ce dernier point, des négociations pourraient avoir lieu entre l'OMS et les titulaires de brevet pour parvenir à un accord mutuel ou en cas d'échec, des accords obligatoires peuvent être mis en places dans le cadre des accords ADPIC.

En ce qui concerne la régulation de l'approvisionnement des médicaments, les autorités compétentes ont une action limitée, car bien qu'elles puissent écarter un médicament du marché, elles ne peuvent exiger à d'un industriel qu'il fabrique un médicament. Des mesures d'inspections plus fréquentes pour vérifier la conformité des sites de productions aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) peut être mise en place pour prévenir et atténuer les interruptions d'approvisionnement.

Il existe des systèmes nationaux de rapport de pénurie de médicaments mais ils ne sont pas encore harmonisés dans tous les pays. Par exemple, dans certaines bases de données on parle de « pénurie » lorsque les établissements de santé ne sont pas en mesure d'acheter le médicament, ce qui ne veut pas dire que le médicament n'est pas disponible sur le marché.

L'OMS a prévu de mettre en place un système mondial de notification des pénuries des médicaments essentiels. Le Secrétariat de l'OMS mène plusieurs enquêtes afin de rassembler des informations supplémentaires, notamment auprès des pays

---

<sup>44</sup> WHO Model List of Essential Medicines, 21st List (2019)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>

<sup>45</sup> [https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_30-2\\_Medicines.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-2_Medicines.pdf?ua=1)

dépourvus de mécanisme national de notification<sup>46</sup>.

Pour pallier aux ruptures de stock des médicaments essentiels, l'OMS a envisagé d'augmenter la production locale pour améliorer l'accès aux médicaments mais cela nécessite l'alignement des programmes des pays émergents sur les plans de santé et la compréhension des conditions dans lesquelles cette production locale pourrait conduire à un meilleur accès. Une forte capacité réglementaire est donc essentielle avant d'investir dans la production locale. Le Secrétariat de l'OMS a fourni un appui technique pour renforcer les capacités de fabrication dans les pays. Par exemple, en 2015, sous la direction du Gouvernement éthiopien, le Secrétariat a appuyé l'élaboration et le lancement de la Stratégie nationale et du Plan d'action pour le développement de la fabrication de produits pharmaceutiques en Éthiopie (2015-2025), et il facilite actuellement la mise en œuvre de cette stratégie. En outre, le Secrétariat a fourni un appui à l'initiative de l'ASEAN sur la sécurité et l'autosuffisance en matière de vaccins afin d'élaborer une stratégie de sécurité vaccinale en garantissant la production et le financement. Un appui a également été fourni aux pays pour améliorer leur capacité réglementaire et aux fabricants individuels par le biais du Programme de présélection des médicaments. Le Secrétariat s'est également employé à soutenir les capacités locales de production de vaccins antigrippaux dans un certain nombre d'États Membres, ainsi que les initiatives de transfert de technologie pour les produits biologiques tels que les anticorps monoclonaux.<sup>47</sup>

---

<sup>46</sup> [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA71/A71\\_12-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_12-fr.pdf)

<sup>47</sup> [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB142/B142\\_13-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB142/B142_13-en.pdf)

## 2.4. Lutte contre la falsification de médicament

Les faux médicaments concerneraient jusqu'à 70% des médicaments vendus dans certains pays émergents selon l'OMS<sup>48</sup>.

Chaque année, le nombre de décès dû à la prise de produits falsifiés est estimé à des centaines de milliers de morts<sup>49</sup>.

Selon l'OMS, un faux médicament est un médicament délibérément et frauduleusement étiqueté pour tromper sur son identité et/ou son origine. Le Conseil exécutif de l'OMS a adopté en 2017 une nouvelle résolution en matière de dénomination des médicaments. Désormais, la terminologie SSFFC (sous-standard/faux/faussement labélisé/falsifié/contrefait) jusqu'ici employée, est réduite et remplacée par les mots « sous-standard » et « falsifié », qui désignent respectivement les médicaments de qualité inférieure ou présentés comme ce qu'ils ne sont pas. Le mot « contrefaçon » est maintenant réservé à la désignation d'infractions liées au droit des marques. Ce sera à l'Assemblée mondiale de la santé, le rassemblement annuel de tous les membres de l'OMS, d'approuver ce projet de décision.

De son côté la directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil<sup>50</sup>, publiée au Journal officiel le 1er juillet 2011, définit un médicament falsifié comme étant un médicament comportant une fausse présentation de :

- son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition, s'agissant de l'un de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son Autorisation de Mise sur le Marché ;

---

<sup>48</sup> OMS. Médicaments contrefaits, décembre 2011

<sup>49</sup> Source = WHO; International Policy Network, 2009; J Res Pharm Pract. 2014 Oct-Dec; National Institutes of Health, April 2015

<sup>50</sup> *Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.*



- son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La falsification peut concerner à la fois les produits de marque et les produits génériques. Selon l'OMS, dans les pays émergents la proportion de faux médicaments peut atteindre 20 à 30 % du marché, voire plus selon les classes thérapeutiques concernées. Dans ces régions, les circuits de distribution sont moins contrôlés que dans les pays développés et il est plus difficile d'éviter que des faussaires ne s'y infiltrent (voir figure 9 ci-dessous).



**Figure 9. Répartition des médicaments falsifiés dans le monde – Source IRACM**

Le trafic de médicaments est quarante fois plus rentable que le trafic de stupéfiants<sup>51</sup>. Avec la mise en vente de médicaments sur internet, ce trafic est en forte augmentation. Selon l'OMS, 100 000 à 1 million de patients meurent chaque

<sup>51</sup> Pour 1000 dollars investis, un criminel peut générer 20 000 US\$ de profits avec le trafic d'héroïne et de fausse monnaie et 200 000 à 500 000 US\$ avec le trafic de faux médicaments ; Source = IRACM.

année à cause de médicaments falsifiés toxiques.

Les médicaments falsifiés représentent une véritable menace pour la santé publique. C'est pourquoi l'OMS, Interpol et les fabricants s'unissent pour faire échec aux réseaux criminels.

Le Conseil de l'Europe a élaboré la Convention MEDICRIME qui est une convention internationale constituant, pour la première fois, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité<sup>52</sup>. Elle est déjà ratifiée par 3 pays qui ne sont pas membre du Conseil de l'Europe (voir liste ci-dessous).

PAYS	SIGNATURE	RATIFICATION	ENTREE EN VIGUEUR
Biélorussie	24/06/2019		
Bénin	29/05/2018	29/05/2018	01/09/2018
Burkina Faso	16/02/2017	27/07/2017	01/11/2017
Côte d'Ivoire	03/07/2019		
Guinée	10/10/2012	24/09/2015	01//01/2016
Israël	28/10/2011		
Maroc	13/12/2012		

**Tableau 5.** Liste des pays non membre du Conseil de l'Europe ayant signé la Convention MEDICRIME – Source Conseil de l'Europe<sup>53</sup>

Au niveau des fabricants, la lutte contre les médicaments falsifiés a été à l'origine de plusieurs variations telle que la sérialisation ou encore la *Temper Evidence*. Ces variations impactent les boîtes de médicament.

Conformément au Règlement délégué n°2016/161 de l'Union Européenne, les obligations relatives à la sérialisation et à la mise en place d'un dispositif

---

<sup>52</sup> La Convention MEDICRIME <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention> (accessed Sep 15, 2019).

<sup>53</sup> Liste complète <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list> (accessed Sep 15, 2019).

d'inviolabilité des conditionnements sont entrées en vigueur le samedi 9 février 2019.<sup>54</sup> Le dispositif de sérialisation vise à empêcher l'introduction de médicaments falsifiés entre le commencement de la chaîne logistique d'approvisionnement des médicaments et l'étape de dispensation au patient. Le code DataMatrix s'agit d'un code barre bidimensionnel contenant des informations telles que le n° de série, le code CIP, le n° de lot et la date de péremption du produit.<sup>55</sup>



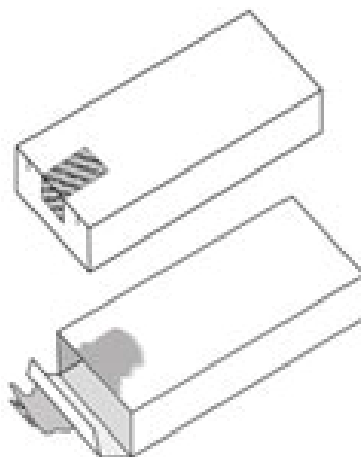
**Figure 10.** Boîte de médicament sérialisée – Source OMEDIT

La *Temper Evidence* ou dispositif d'inviolabilité est un dispositif permettant d'alerter les consommateurs d'éventuels problèmes de sécurité avant qu'ils n'achètent ou n'utilisent le produit. En effet, la première ouverture de la boîte nécessite la déchirure de celle-ci, autrement dit, il n'est plus possible de refermer la boîte après ouverture. Cela évite l'introduction d'un médicament falsifié dans une boîte qui aurait été sérialisée (voir figure 11).

---

<sup>54</sup> Sérialisation des médicaments - Site OMEDIT Bretagne  
<http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/medicament/serialisation> (accessed Sep 15, 2019).

<sup>55</sup> Sérialisation : où en est-on ? OMEDIT Ile de France, 2019.



**Figure 11.** *Boîte implémentant la Tamper Evidence – Source TGA Department of Health of Australian Government<sup>56</sup>*

En plus de ces mesures préventives à l'origine de variations labelling, les industriels mettent l'accent sur la formation ainsi que sur l'information du grand public et des professionnels de santé face à ce fléau.

Les industriels ont, dès 2003, créé un Comité anti-falsification composé de représentants des industriels et des pouvoirs publics en charge de la lutte contre la falsification des médicaments. Ils ont mis en œuvre en 2012 la Charte de la lutte contre les faux médicaments sur Internet avec des représentants de plateformes d'e-commerce et ont approfondi leur collaboration avec la gendarmerie en signant en juillet 2014, une déclaration de principe avec l'OCLAESP, prévoyant d'un échange d'informations entre les deux parties sur la falsification et le détournement d'utilisation de médicaments et de matières premières à usage pharmaceutique et la mise en place d'actions communes de sensibilisation et d'information du public.<sup>57</sup>

Le laboratoire Sanofi a même mis en place depuis 2008 un laboratoire unique en son genre, le LCAC pour Laboratoire Central d'Analyse des Contrefaçons situé à Tours, où des experts utilisent les technologies les plus avancées pour analyser les

---

<sup>56</sup> Administration, A. G. D. of H. T. G. Code of practice for tamper-evident packaging of therapeutic goods <https://www.tga.gov.au/publication/code-practice-tamper-evident-packaging-therapeutic-goods> (accessed Sep 15, 2019).

<sup>57</sup> Contrefaçon de médicaments: Les industriels mobilisés <https://www.leem.org/index.php/presse/contrefacon-de-medicaments-les-industriels-mobilises> (accessed Sep 15, 2019).

échantillons suspects en provenance du monde entier<sup>58</sup>. En 10 ans, plus de 37 000 produits suspects venus du monde entier ont été répertoriés au Laboratoire Central Anticontrefaçon.<sup>59</sup>

---

<sup>58</sup>[https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/pdf/2017/DP\\_Sanofi\\_counterfeit\\_FR.pdf](https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/pdf/2017/DP_Sanofi_counterfeit_FR.pdf)

<sup>59</sup> Médicaments falsifiés: une activité criminelle qui met en danger la vie des patients - Sanofi <https://www.sanofi.com/fr/notre-responsabilite/medicaments-falsifies-une-activite-criminelle-qui-met-en-danger-la-vie-des-patients> (accessed Sep 15, 2019).

## 3. Retrait du produit

### 3.1. Modalités

Le retrait officiel de l'enregistrement d'un produit auprès des autorités, c'est-à-dire l'abrogation d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit donné dans un pays donné, fait l'objet d'une analyse préalable.

Un retrait d'AMM peut être demandé par la compagnie au niveau local ou au niveau global en cas de non intérêt marketing du produit, ou bien plus rarement par l'autorité de santé en cas de découverte d'effets indésirables à long terme dans le cadre de pharmacovigilance qui entraîneraient une balance bénéfice-risque défavorable. Bien que ce dernier cas soit le plus connu car il est très médiatisé, il reste le cas le moins fréquent. La plupart des demandes de discontinuations proviennent des industriels en raison de faibles ventes ou de problèmes de production plutôt que suite à un signal de pharmacovigilance<sup>60</sup>.

La demande de cessation de commercialisation peut concerner une forme pharmaceutique, un dosage, ou un produit dans toute sa gamme.

Les raisons poussant un industriel à vouloir discontinuer un produit sont très diverses :

- Soit le produit n'est plus commercialisé :

Bon nombre de produits sont enregistrés mais ne sont pas commercialisés, générant alors des coûts de maintenance inutiles. En effet, tant qu'un produit a une AMM valide, les équipes réglementaires sont tenues de maintenir l'AMM à jour en

---

<sup>60</sup> Withdrawal of marketing authorization for medicinal products - Swedish Medical Products Agency <https://lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Withdrawal-of-marketing-authorization-for-medicinal-products/> (accessed Sep 13, 2019).

soumettant les variations associées au produit, et de la renouveler. Cela représente une charge considérable en termes de temps de travail pour les équipes et en termes de budget mobilisé pour le maintien réglementaire. La stratégie est donc de réduire le nombre de produits du portefeuille de l'industriel en retirant ces AMM, sans impacter les besoins sanitaires des pays.

- Evolution positive du produit :

Une discontinuation n'est pas toujours synonyme de perte de marché pour l'industriel. En effet, l'industriel peut avoir élargi sa gamme de produits en créant une nouvelle forme pharmaceutique du même produit répondant d'avantage aux besoins médicaux et donc cela se traduit par une diminution de l'intérêt de maintenir l'ancienne présentation. Par exemple, une insuline existe en flacon, puis par la suite elle devient disponible en stylo pré-rempli beaucoup plus simple pour l'administration du produit. Ce nouveau lancement plus performant peut remettre en cause l'intérêt marketing du flacon dans certains pays.

- Optimisation de la ligne de production :

En plus de la validation du *Business Case* pour confirmer l'intérêt marketing, la validation du *Sourcing Case* doit être confirmée. Une réorganisation des lignes de production pour se concentrer sur un nouveau produit peut être à l'origine de la demande de discontinuation d'un produit.

- Changement de stratégie globale :

L'industriel peut décider de vouloir se recentrer sur une aire thérapeutique en particulier car elle correspond à des besoins médicaux non couverts et donc cette stratégie peut passer par la discontinuation de produit n'entrant pas dans cette aire thérapeutique envisagée.

- Arrivée de concurrents / génériques :

La perte de l'exclusivité commerciale du produit entraîne l'arrivée des génériques et peut engendrer une diminution des ventes ce qui peut mettre en cause l'intérêt marketing du produit.

De même, l'innovation thérapeutique est à l'origine de la concurrence entre les industriels, or l'arrivée d'un concurrent avec un produit plus efficace et/ou moins toxique sur le marché dans les mêmes indications thérapeutiques peut faire basculer les ventes également.

- Problème de stabilité non résolue :

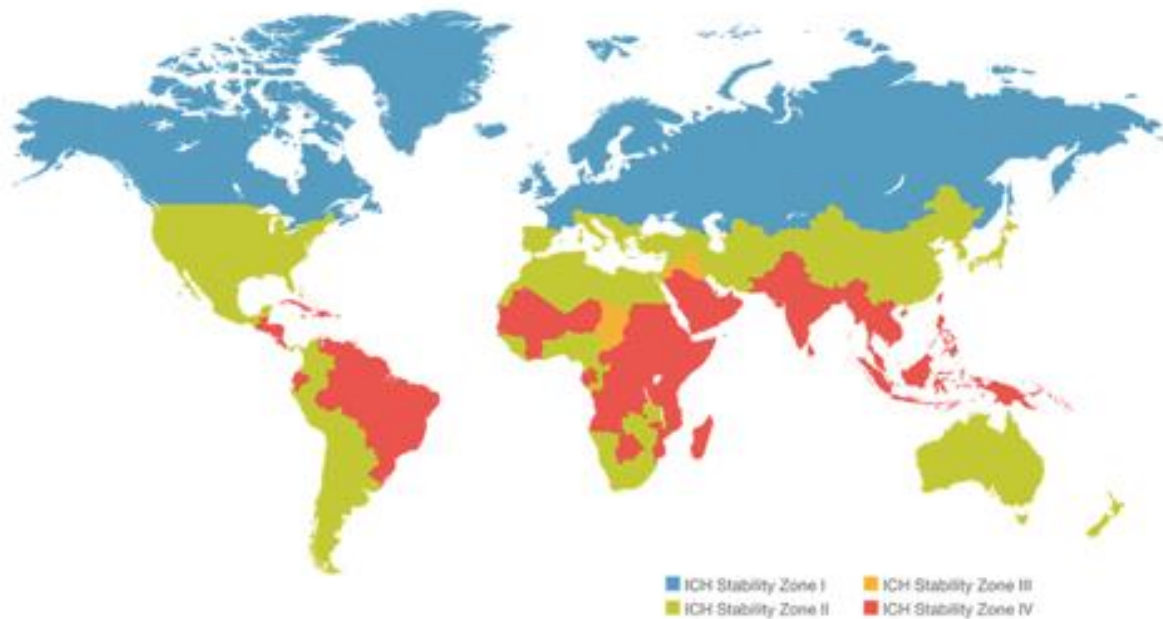
Il peut parfois avoir des problèmes liés directement à la production, comme par exemple des problèmes de stabilité pour une zone climatique donnée (voir figure 12). Le produit ne peut donc plus être fabriqué à destination des pays faisant partie de la zone climatique instable alors on le discontinue.

En effet, selon leur situation géographique, chaque pays fait partie d'une zone climatique nécessitant des essais de stabilité du produit dans des conditions bien définies. Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un ingrédient pharmaceutique actif ou d'un médicament varie en fonction du temps, sous l'influence de divers facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité et la lumière, et de déterminer la durée de vie du produit et ses conditions de stockage. La conception du programme des essais de stabilité doit tenir compte du marché visé et des conditions climatiques de la région dans laquelle le médicament sera utilisé.

Quatre zones climatiques peuvent être déterminées pour les besoins des tests de stabilité à l'échelle mondiale, comme suit :

- Zone I: Tempérée ;
- Zone II: Subtropicale et méditerranéenne, avec possibilité de forte humidité ;
- Zone III: Chaude / sèche ;
- Zone IVA: Chaude / humide ;
- Zone IVB: Chaude / très humide.





**Figure 12.** Carte mondiale des zones ICH – Source Q1 Scientific<sup>61</sup>

Pour assurer la sécurité des patients, il est important que la date de péremption et, le cas échéant, les conditions d'entreposage soient indiquées sur l'étiquette. Les conditions d'entreposage recommandées par les fabricants sur la base des études de stabilité doivent garantir le maintien de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité pendant toute la durée de vie du produit. L'effet sur les produits des conditions climatiques extrêmement défavorables existant dans certains pays où ils peuvent être exportés doit nécessiter une attention particulière.

---

<sup>61</sup> Q1 Scientific - Pharmaceutical Blog Series - ICH Conditions. *Q1 Scientific*, 2017.

## 3.2. Principes

Comme vu précédemment, la plupart des demandes de discontinuations d'AMM proviennent de l'industriel. Dans ce cas la demande peut venir soit de la maison-mère, soit d'une filiale au niveau local.

Plusieurs acteurs interviennent dans le processus de discontinuation :

- le marketing ;
- les affaires règlementaires ;
- le médical ;
- les affaires industrielles.

- Le marketing

Suite à une analyse du portfolio, le marketing considère qu'il n'y a plus d'intérêt marketing à conserver l'AMM d'un produit donné dans un pays donné. La demande de discontinuation est alors initiée, soit par le marketing au niveau local, soit au niveau global. Bien qu'un pays souhaite discontinuer un produit en raison de ventes trop faibles au niveau local, il est parfois dans l'intérêt marketing global de maintenir le produit localement (voir rubrique « affaires règlementaires ci-dessous).

De même, dans certains pays on ne peut pas discontinuer seulement une forme pharmaceutique du produit lorsque toutes ces formes pharmaceutiques ont été enregistrées sous la même autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, la stratégie consiste à maintenir la forme pharmaceutique même si les ventes restent faibles pour pouvoir continuer de commercialiser les autres présentations plus rentables du même produit.

Dans d'autres cas, l'intérêt marketing pour un produit donné dans un pays donné n'est pas confirmé au niveau local, cependant au niveau global il a été mis en place un plan de relancement marketing, dans ce cas l'AMM du produit doit être maintenue.

Enfin, au niveau du maintien du prix également, la discontinuation d'une forme pharmaceutique d'un produit au niveau local peut impacter le prix des autres

présentations de ce même produit donc dans ce cas il est plus judicieux de maintenir l'ensemble des présentations du produit pour maintenir les prix de chaque forme pharmaceutique du produit.

- Les affaires réglementaires

Ce service est responsable de l'évaluation de l'impact réglementaire. Autrement dit, il doit s'assurer que le pays souhaitant discontinuer un produit n'est pas le pays de référence d'un autre pays pour ce produit.

Par exemple, lorsqu'un pays de l'Europe souhaite discontinuer un produit en raison de faibles ventes au niveau local mais que ce pays est le pays de référence de plusieurs pays émergents, alors l'intérêt marketing global prime sur l'intérêt marketing local. L'impact réglementaire empêche d'approuver la demande de discontinuation, le produit est donc maintenu sur le marché.

Les seuls cas où l'on peut approuver une telle demande sont :

- soit les pays émergents impactés ont également fait une demande de discontinuation pour ce produit : la discontinuation d'AMM dans le pays référent pourra se faire une fois que le produit sera discontinué dans l'ensemble des pays impactés ;
- Soit l'impact ne touche qu'un seul pays générant peu de vente mais qui souhaite conserver le produit alors un changement de pays de référence peut être initié pour lever l'impact réglementaire.

D'un point de vue juridique, il est important de s'assurer également qu'il n'existe pas de contrat en cours entre l'industriel et un partenaire pouvant empêcher la discontinuation du produit. En effet, lors du lancement d'un produit en partenariat avec une autre entreprise, l'industriel doit s'assurer que la discontinuation du produit ne constitue pas un manquement à ses obligations en référence aux clauses du contrat.

- Le médical

Le médical doit montrer que l'arrêt de commercialisation souhaité n'a pas d'impact sur le patient, que le besoin médical est toujours couvert malgré l'arrêt du produit en question et/ou exposer les alternatives thérapeutiques disponibles dans le même pays.

Cette notion d'alternative thérapeutique n'est pas toujours évaluée de la même manière par les industriels que par les autorités de santé. En effet, parfois les autorités considèrent qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique alors que les affaires médicales au niveau industriel ont déjà préalablement validé la demande de discontinuation. Cela donne alors lieu à plusieurs négociations entre l'industriel et les autorités de santé.

- Les affaires industrielles

Les affaires industrielles représentent les sites de productions du médicament. Ce service peut être à l'origine d'une demande de discontinuation d'un produit au niveau global. En effet, la réorganisation des lignes de production du site peut amener à devoir cesser de produire un médicament pour se concentrer sur un autre produit.

En dehors de l'aspect stratégique, les problèmes de production peuvent aussi être à l'origine d'une demande de discontinuation par les affaires industrielles.

Lorsqu'un produit est discontinué, les affaires industrielles réorganisent donc leurs lignes de production si besoin.

### **3.3. Réponse des autorités**

Une fois que la validation de la demande d'arrêt de commercialisation a été faite au niveau local et global par l'ensemble des intervenants, l'industriel est tenu d'en informer les autorités de santé.

Selon les réglementations locales en vigueur, l'industriel est tenu de simplement notifier l'arrêt de commercialisation auprès des autorités compétentes concernées, dans ce cas, aucun retour des autorités n'est attendu. Soit l'industriel doit non

seulement informer les autorités de santé mais également attendre leur approbation officielle avant de pouvoir considérer que l'AMM est abrogée.

Selon la réglementation du pays. En fonction de celle-ci, la filiale :

- Notifie l'autorité de santé locale via un courrier ; aucun retour officiel ni approbation ne sont attendus ;
- Informe l'autorité de santé locale et attend l'approbation officielle avant de considérer que l'AMM est abrogée.

### **3.4. Autres procédures possible :**

Il existe différentes manières pour arrêter de commercialiser un produit sur le marché. Soit on fait une demande d'arrêt de commercialisation comme vu précédemment, soit le non respect d'une date butoir imposée par les autorités concernant le lancement d'un nouveau produit ou la soumission d'un dossier de renouvellement entraîne selon les réglementations en vigueur la perte de l'AMM du produit en question.

En effet, dans certains pays comme en Russie par exemple, il existe une clause de caducité (« *sunset clause* ») qui est une disposition entraînant la cessation de la validité de l'autorisation de mise sur le marché si le médicament n'est pas mis sur le marché dans les 3 ans suivant l'octroi de l'autorisation. Bien entendu, les autorités de santé peuvent accorder des dérogations pour des raisons de santé publique afin de satisfaire les besoins médicaux.

De même, la non-demande de renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit avant la date d'expiration de l'AMM peut entraîner une cessation de l'autorisation de commercialiser le produit comme vu précédemment.

Enfin, avec la mise en place de l'EAEU, tous les produits ayant été enregistrés par procédure nationale dans les pays membres de l'Union Eurasiatique devront être réenregistrés par la procédure centralisée d'ici 2020. Le non respect de cette date butoir entraîne la cessation de l'autorisation de mise nationale sur le marché du produit.

## Conclusion

Les pays émergents restent une région de challenge pour les industriels tant par leur diversité que par leur dynamisme. Ils représentent des points stratégiques de croissance en terme de consommation et donc de demande en médicaments essentiels mais également en terme d'évolution de par leur environnement réglementaire varié et de plus en plus exigeant.

La stratégie réglementaire pour assurer l'enregistrement et la maintenance des médicaments essentiels ainsi que leur retrait est donc un enjeu majeur pour les industries de santé qui doivent assurer la conformité du dossier enregistré avec le produit mis sur le marché tout au long du cycle de vie du médicament, de l'obtention de l'AMM jusqu'à son retrait.

Entre les longs délais d'exécution et les réglementations différentes d'un pays à l'autre entraînant des retards dans la mise sur le marché des médicaments essentiels, garantir la qualité optimale du produit et sa disponibilité permanente en quantité suffisante devient une réelle complexité pour les industriels. Or l'accès à ces médicaments essentiels est une préoccupation mondiale compte tenu de l'augmentation des prix des nouveaux médicaments qui exerce une pression croissante sur la capacité de tous les systèmes de santé à fournir un accès complet et abordable aux soins de santé ; des problèmes persistants de pénurie et de rupture de stock de médicaments essentiels, en particulier pour les maladies non transmissibles et les vaccins ; et du nombre croissant de produits médicaux non conformes et de faux médicaments qui présentent un risque inacceptable pour la santé publique.

Le soutien au développement d'initiatives internationales de convergence et d'harmonisation réglementaires pourrait permettre aux industriels de faciliter l'accès aux médicaments essentiels dans les pays émergents afin d'atteindre une couverture médicale universelle pour tous les patients.

## Bibliographie :

- (1)  
Administration, A. G. D. of H. T. G. Code of practice for tamper-evident packaging of therapeutic goods <https://www.tga.gov.au/publication/code-practice-tamper-evident-packaging-therapeutic-goods> (accessed Sep 15, 2019).
- (2)  
Anonymous. Notifying a change of marketing status <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/notifying-change-marketing-status> (accessed Sep 13, 2019).
- (3)  
Davidson, A. Regulatory Strategy for the Emerging Markets – Far East, Africa, Middle East, Latin America. 41.
- (4)  
DICOM\_Lisa.C; DICOM\_Lisa.C. Autorisation de mise sur le marché (AMM) <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm> (accessed Sep 14, 2019).
- (5)  
DICOM\_Lisa.C; DICOM\_Lisa.C. Rapport bénéfice/risque <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rapport-benefice-risque> (accessed Sep 14, 2019).
- (6)  
Garcia Arieta, A.; Simon, C.; Lima Santos, G. M.; Calderón Lojero, I. O.; Rodríguez Martínez, Z.; Rodrigues, C.; Park, S. A.; Kim, J. M.; Kuribayashi, R.; Okada, Y.; et al. A Survey of the Regulatory Requirements for the Acceptance of Foreign Comparator Products by Participating Regulators and Organizations of the International Generic Drug Regulators Programme. *J Pharm Pharm Sci* **2019**, 22 (1), 28. <https://doi.org/10.18433/jpps30215>.
- (7)  
HRABOVSZKI, G. Revised timelines for certificates of pharmaceutical products (CPPs) and temporary arrangements during EMA's relocation <https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-timelines-certificates-pharmaceutical->

- [products-cpps-temporary-arrangements-during-emas](#) (accessed Sep 15, 2019). (8)
- Pienaar, J.; Visagie, J. Distribution and Marketing of Drugs in South Africa. **2018**, 26. (9)
- Rehak, E. D. Registration of Medicinal Products in Russia and EAEU - Latest Developments and Trends. 24. (10)
- Soltitskaya, A. Some Specific Regulatory Aspects and Nuances of Drug Products Localization in the Russian Federation. *J Pharmacovigil* **2018**, 06 (03).  
<https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000264>. (11)
- Sravani, M.; Gowthami, B.; Prabhakar, E.; Rao, N. R. Regulatory Aspects of Pharmaceuticals in Gulf Co-Operation Council Countries. **2017**, 3 (3), 18. (12)
- Tannoury, M.; Attieh, Z. The Impact of Emerging Markets on the Pharmaceutical Industry. *Current Therapeutic Research* **2017**, 86.  
<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.04.005>. (13)
- V., S.; Srianitha, L.; Baviyapriyadharshini, R. REGULATORY REQUIREMENTS FOR DRUG PRODUCTS REGISTRATION IN SOUTH AFRICA. *Int J Drug Reg Affairs* **2018**, 3 (4), 1–8. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v3i4.171>. (14)
- GMP Inspections: Regulatory Aspects. *Regulatory Affairs in Latin America*, 2012. (15)
- GMP Inspections by COFEPRIS. *Regulatory Affairs in Latin America*, 2013. (16)
- Q1 Scientific - Pharmaceutical Blog Series - ICH Conditions. *Q1 Scientific*, 2017. (17)
- Industrial Equipment Strategic Sourcing, Industrial Equipment Industry, Sourcing, Sourcing Analysis. *SpendEdge*, 2018. (18)
- Post-Authorisation <https://www.eudrac.com/services/post-authorisation> (accessed Sep 14, 2019).



- (19)
- Sérialisation : où en est-on ? *OMEDIT Ile de France*, 2019.
- (20)
- 20th\_EML2017.Pdf.
- (21)
- 36892-Treaty-0069\_-\_ama\_treaty\_f.Pdf.
- (22)
- A-Rapport-Etude\_IRACM\_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles\_FR\_FINAL-Copie-2.Pdf.
- (23)
- A71\_12-Fr.Pdf.
- (24)
- Acteur responsable | Sanofi – Webzine  
[http://lemag.sanofi.fr/archives/4/acteur\\_responsable\\_4\\_infog.html](http://lemag.sanofi.fr/archives/4/acteur_responsable_4_infog.html) (accessed Sep 14, 2019).
- (25)
- Addressing the Global Shortage of, and Access to, Medicines and Vaccines. 50.
- (26)
- carte monde ircam\_0.jpg (837x806)  
[http://scd.rfi.fr/sites/images.rfi.fr/files/aef\\_image/carte%20monde%20ircam\\_0.jpg](http://scd.rfi.fr/sites/images.rfi.fr/files/aef_image/carte%20monde%20ircam_0.jpg)  
(accessed Sep 14, 2019).
- (27)
- Central Drug Registration <http://ghc.sa/en-us/pages/centraldrugregistration.aspx>  
(accessed Sep 14, 2019).
- (28)
- Contrefaçon de médicaments: Les industriels mobilisés  
<https://www.leem.org/index.php/presse/contrefacon-de-medicaments-les-industriels-mobilises> (accessed Sep 14, 2019).
- (29)
- CTD : ICH <https://www.ich.org/products/ctd.html> (accessed Sep 15, 2019).
- (30)
- Cycle de vie du médicament | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/cycle->

- [de-vie-du-m%C3%A9dicament](#) (accessed Sep 14, 2019). (31)
- Définitions <http://www.hnfc.fr/la-recherche/recherche-clinique/la-recherche-clinique-a-l-hnfc,340,438.html?> (accessed Sep 14, 2019). (32)
- DP\_Sanofi\_counterfeit\_FR.Pdf. (33)
- Drug Administration Law of China-China  
FDA,SFDA,CFDA,MOH,MOA,AQSIQ,CNCA,CIQ registration approval license for  
cosmetics,health food supplement,medical device,IVD,drug,infant milk  
powder,dairy,pet food ,disinfectant etc. <http://www.sfdachina.com/info/71-1.htm>  
(accessed Sep 15, 2019). (34)
- ECOWAS\_situation\_analysis\_report.Pdf. (35)
- Fra\_brochure\_convention\_medicrime\_version\_web\_2018.Pdf. (36)
- Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de  
santé [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/M#term\\_86581](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/M#term_86581) (accessed Sep 14,  
2019). (37)
- GMP certificates <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/supervision-and-inspection/gmp-certificates/> (accessed Sep 15, 2019). (38)
- Guidelines-for-the-Renewal-of-Certificate-of-Registration-of-Herbal-Remedies-and-Dietary-Supplements-Made-in-Nigeria.Pdf. (39)
- ICH Stability Zones [http://microconsultinc.com/ICH\\_Stability\\_Zones.html](http://microconsultinc.com/ICH_Stability_Zones.html) (accessed  
Sep 15, 2019). (40)
- Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence  
nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des->

- [medicaments](#) (accessed Sep 15, 2019). (41)
- IRACM | Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments. (42)
- Le faux médicament, késako ? | par l'IRACM <http://www.le-faux-medicament-kesako.com/> (accessed Sep 14, 2019). (43)
- Lebanon\_PSCPQuestionnaire\_29022012.Pdf. (44)
- Légalisation ou apostille d'un document français pour une autorité étrangère <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1400> (accessed Sep 14, 2019). (45)
- Les fiches | Le faux médicament, késako ? *Le faux médicaments, késako ?* (46)
- List\_mra\_websites\_nov2012.Pdf. (47)
- Liste complète <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list> (accessed Sep 15, 2019). (48)
- Master\_el-Malahi\_zohaira\_2018.Pdf. (49)
- Médicaments falsifiés: une activité criminelle qui met en danger la vie des patients - Sanofi <https://www.sanofi.com/fr/notre-responsabilite/medicaments-falsifies-une-activite-criminelle-qui-met-en-danger-la-vie-des-patients> (accessed Sep 15, 2019). (50)
- MSSC\_Causes\_and\_Prevention\_2017.Pdf. (51)
- OMC | Accord sur les ADPIC - Aperçu [https://www.wto.org/french/tratop\\_f/trips\\_f/intel2\\_f.htm](https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/intel2_f.htm) (accessed Sep 14, 2019). (52)
- OMC | Programme de Doha - La Déclaration de Doha expliquée [https://www.wto.org/french/tratop\\_f/dda\\_f/dohaexplained\\_f.htm](https://www.wto.org/french/tratop_f/dda_f/dohaexplained_f.htm) (accessed Sep 14, 2019).

(53)  
OMS | Médicaments essentiels [http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/fr/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/)  
(accessed Sep 13, 2019).

(54)  
Patent Law Treaty (PLT) <https://www.wipo.int/treaties/en/ip/plt/index.html> (accessed  
Sep 14, 2019).

(55)  
Registration & Licensing <https://www.moph.gov.qa/qatar-council-of-health-practitioners/Pages/registration-n-licensing.aspx> (accessed Sep 15, 2019).

(56)  
Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur -  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur> (accessed Sep 14, 2019).

(57)  
Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre  
National des Pharmaciens <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> (accessed Sep 15,  
2019).

(58)  
S23052fr.Pdf.

(59)  
SAHPRA - South African Health Products Regulatory Authority  
<https://www.sahpra.org.za/Publications/Index/9> (accessed Sep 15, 2019).

(60)  
Sérialisation des médicaments - Site OMEDIT Bretagne  
<http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/medicament/serialisation> (accessed Sep  
15, 2019).

(61)  
Substandard and falsified medical products <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (accessed Sep 15, 2019).

(62)

- Tanzania-Guidelines-for-Renewal-of-Registration-of-Human-and-Veterinary-Medicine1708.Pdf. (63)
- TheNewEstimatesCounterfeit.Pdf. (64)
- THESE Partie A Enregistrement.Docx. (65)
- WHO\_DI\_30-2\_Medicines.Pdf. (66)
- WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-Eng.Pdf. (67)
- Withdrawal of marketing authorization for medicinal products - Swedish Medical Products Agency <https://lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Withdrawal-of-marketing-authorization-for-medicinal-products/> (accessed Sep 13, 2019). (68)
- ZAZIBONA Collaborative Medicines Registration Process <https://www.mcaz.co.zw/index.php/latest-news/16-zazibona-collaborative-medicines-registration-process> (accessed Sep 14, 2019). (69)
- Информационный портал Евразийского экономического союза <https://portal.eaeunion.org/ru-ru/public/main.aspx> (accessed Sep 13, 2019). (70)
- [https://2016.export.gov/industry/health/healthcareresourceguide/eg\\_main\\_092404.asp](https://2016.export.gov/industry/health/healthcareresourceguide/eg_main_092404.asp) (accessed Sep 14, 2019). (71)
- Andrey Zelenin. Life Sciences Regulations in Russia - 2015, 00:49:19 UTC. (72)
- Wileman, H.; Mishra, A. Drug Lag and Key Regulatory Barriers in the Emerging Markets. *Perspect Clin Res* **2010**, 1 (2), 51–56. (73)
- Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant* (74)

*la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE*; 2011; Vol. OJ L.

(75)

ASEAN | ONE VISION ONE IDENTITY ONE COMMUNITY <https://asean.org/>  
(accessed Sep 13, 2019).

(76)

Eurasian Economic Union <http://www.eaeunion.org/?lang=en> (accessed Sep 14, 2019).

(77)

La Convention MEDICRIME <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention> (accessed Sep 15, 2019).

(78)

Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
<https://www.wipo.int/portal/fr/index.html> (accessed Sep 14, 2019).

(79)

PCT – The International Patent System <https://www.wipo.int/pct/en/> (accessed Sep 14, 2019).

(80)

(81)

# Serment de Galien

---

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **HAMIMED Sawsen**

Enregistrement, maintien et retrait des médicaments essentiels dans les pays émergents.  
Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 76 p.

---

### **RESUME**

L'enregistrement, la maintenance et les retraits des médicaments essentiels dans les pays émergents sont un véritable enjeu de santé publique. Les réglementations très diverses et en constante évolution dans ces pays rendent nécessaire une solide connaissance et une rapide adaptation de la part des industriels.

La complexité des requis ainsi que les temps variables d'évaluation des dossiers d'AMM par les autorités de santé peuvent engendrer des retards dans l'accès aux médicaments essentiels dans les pays émergents par rapport aux pays de référence. Pour faire face à ces difficultés les industriels et les autorités de santé ont mis en place des moyens de lutte notamment contre les ruptures de stocks de ces médicaments essentiels et contre la montée des médicaments falsifiés dans les marchés émergents.

La coopération entre les fabricants de médicaments essentiels, les autorités de santé et l'Organisation Mondiale de la Santé pourrait permettre d'optimiser l'accès aux médicaments essentiels de qualité répondant aux exigences réglementaires de chaque pays, en quantité suffisante et de manière permanente afin de satisfaire les besoins médicaux des populations prioritaires.

---

**MOTS CLES** : médicaments essentiels - pays émergents – OMS – AMM

---

### **JURY**

Président : Mme *CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine, Maître de Conférence*

Membres : Mr *VERITE, Philippe, Professeur*

Mme *OUTIN Chloé, Docteur en Pharmacie*

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 3 octobre 2019