



Organisation  
mondiale de la Santé

Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (généralistes)



Série Réglementation Pharmaceutique

Cette série est produite par l'unité OMS en charge du soutien réglementaire aux pays dans le but d'offrir des matériaux de référence et de formation dans le domaine de la réglementation des produits pharmaceutiques

**Les matériaux publiés visent en priorité  
le travail des autorités des pays en voie de développement**

## **Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (généralistes)**

**Manuel à l'usage des autorités  
de réglementation pharmaceutique**



Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13

Organisation mondiale de la Santé  
Département Médicaments essentiels et  
politiques pharmaceutiques (HSS/EMP)  
Soutien à la réglementation pharmaceutique  
20, avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse  
Téléphone : +41 22 791 3834  
Télécopie : +41 22 791 4743  
Courriel : [mrsmail@who.int](mailto:mrsmail@who.int)





Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE  
HUMAIN NOTAMMENT D'ORIGINE MULTISOURCE (GÉNÉRIQUES)**

**MANUEL À L'USAGE DES AUTORITÉS  
DE RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE**



Genève  
2008

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS :

Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) : manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique.

(Série Réglementation Pharmaceutique ; no. 13)

1. Médicaments génériques - ressources et distribution. 2. Préparations pharmaceutiques - ressources et distribution. 3. Législation pharmaceutique. 4. Manuel. 5. Ligne directrice. I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259702 8

(Classification NLM: QV 33)

**© Organisation mondiale de la Santé 2008**

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en Suisse

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Préface.....  | 5  |
| Introduction.....   | 9  |
| 1. Conditions liées au fonctionnement de l'autorité.....                                | 11 |
| 1.1. Volonté et engagement politiques.....  | 11 |
| 1.2. Législation.....   | 11 |
| 1.3. Définition des responsabilités.....  | 12 |
| 1.4. Ressources nécessaires à l'octroi des autorisations de mise sur le marché.....     | 13 |
| 1.5. Droits, taxes et redevances et recouvrement des coûts.....                         | 15 |
| 1.6. Inventaire des médicaments sur le marché.....                                      | 16 |
| 1.7. Structure du marché pharmaceutique.....  | 18 |
| 1.8. L'évaluation du service médical rendu.....   | 19 |
| 1.9. Cas particuliers.....  | 19 |
| 1.10. Activités de l'autorité après la mise sur le marché.....                          | 20 |
| 1.11. Propriété intellectuelle.....   | 20 |
| 2. Bonnes pratiques de gouvernance.....   | 21 |
| 2.1. Définition de la mission, des perspectives et des activités.....                   | 22 |
| 2.2. Responsabilité de l'autorité.....  | 22 |
| 2.3. Transparence.....  | 25 |
| 2.4. Équité et impartialité.....  | 26 |
| 2.5. Appels et réclamations.....  | 27 |
| 2.6. Personnel.....   | 27 |
| 3. Organisation, gestion et aspects opérationnels.....                                  | 33 |
| 3.1. Orientations générales en matière d'enregistrement.....                            | 33 |
| 3.2. La mise en place d'un système de management de la qualité.....                     | 33 |
| 3.3. Le comité d'experts.....   | 37 |
| 3.4. Gestion du risque.....   | 39 |
| 3.5. Lignes directrices pour les demandeurs.....  | 42 |
| 3.6. Le rôle des autres services.....   | 44 |
| 3.7. Communication au sein de l'autorité.....   | 46 |
| 3.8. Relations avec l'industrie pharmaceutique et confidentialité des informations..... | 47 |
| 3.9. Réunions avec les demandeurs.....  | 49 |
| 3.10. Collaboration avec d'autres autorités.....  | 50 |
| 3.11. Collaboration avec l'OMS.....   | 51 |
| 3.12. Emploi d'experts externes comme évaluateurs.....                                  | 51 |
| 3.13. Publication des décisions d'autorisation de mise sur le marché.....               | 52 |
| 4. Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché.....                    | 55 |
| 4.1. Stratégie d'évaluation.....  | 55 |
| 4.2. Processus d'évaluation des demandes.....   | 57 |
| 4.3. Evaluation des données sur la qualité.....   | 63 |
| 4.4. Qualité des matières premières.....  | 67 |
| 4.5. Article de conditionnement.....  | 70 |
| 4.6. Données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.....                         | 70 |
| 4.7. Evaluation de l'information sur le produit.....                                    | 71 |
| 4.8. Evaluation de l'interchangeabilité.....  | 76 |
| 4.9. Acceptabilité des données de la littérature scientifique.....                      | 83 |
| 4.10. Rapport d'évaluation.....   | 85 |
| 4.11. Délivrance des autorisations de mise sur le marché.....                           | 86 |
| 4.12. Gestion des modifications.....  | 87 |
| 4.13. Renouvellement et révision.....   | 94 |
| 4.14. Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché.....                | 96 |
| 5. Contenu d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.....                      | 97 |
| 5.1. Lignes directrices pour les demandeurs.....  | 97 |
| 5.2. Formulaire de déclaration.....   | 97 |
| 5.3. Attestation du demandeur ou du titulaire de l'autorisation.....                    | 97 |
| 5.4. Contenu détaillé d'un dossier de demande.....                                      | 98 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.5. Echantillons .....   | 113 |
| Glossaire .....   | 115 |
| Abréviations .....  | 121 |
| Références et autres sources documentaires .....  | 123 |
| Annexes.....  | 133 |
| Annexe 1 : Documents modèles.....   | 135 |
| Annexe 2 : Exemple français de sanctions applicables dans le domaine pharmaceutique ..... | 151 |
| Annexe 3 : Exemple de rapport d'évaluation .....  | 157 |
| Annexe 4 : Conseils détaillés aux évaluateurs .....                                       | 169 |
| Annexe 5 : Check-lists .....  | 183 |
| Annexe 6 : Tableaux .....   | 201 |
| Annexe 7 : Modèles de lettre .....  | 215 |
| Table des matières.....   | 231 |

## Préface

En 1999, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié en version anglaise un manuel sous le titre "*Autorisation de mise sur le marché des médicaments notamment d'origine multisource (génériques) : Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique*". Après une première distribution de deux mille exemplaires en anglais aux autorités de réglementation pharmaceutique (ARP) des pays membres de l'OMS, plus de trois mille exemplaires supplémentaires furent imprimés et expédiés en réponse aux demandes.

L'OMS a reçu de nombreux retours d'information des utilisateurs l'ayant utilisé pour leur travail ou en formation. Ce manuel s'est alors intitulé le Livre bleu et il est devenu une référence de l'OMS en matière de Programme de préqualification [1].

Voici donc la première version française du Livre bleu. Pour la réaliser, l'OMS a pris en compte les nombreuses remarques émises par les personnels des ARP. Cette édition comprend de nombreux documents d'intérêt pratique dont des check-lists, des logigrammes décisionnels, des modèles de rapport d'évaluation et des modèles de correspondances.

Les lignes directrices additionnelles de l'OMS (comme celles sur les tests de stabilité ou de bioéquivalence) apparaissent dans le texte mais ne font plus partie du manuel pour trois raisons :

- Compte tenu des additions faites au manuel, le Livre bleu serait devenu trop lourd et peu pratique si on y avait introduit toutes les lignes directrices mentionnées.
- Des mises à jour des lignes directrices peuvent se faire alors que le Livre bleu ne fait pas l'objet d'une réédition.
- Toutes les mises à jour utiles sont disponibles sur le site de l'OMS à l'adresse suivante [www.who.int/medicines](http://www.who.int/medicines).

Bien que l'OMS reconnaisse la valeur des lignes directrices préparées par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH), il apparaît qu'elles se concentrent sur les nouvelles substances chimiques et biologiques et les nouvelles formes pharmaceutiques contenant de nouvelles substances. Or les obligations réglementaires des médicaments multisources (génériques) sont quelque peu différentes : elles sont le cœur du Livre bleu.

A l'instar de la première édition anglaise, cette version française du Livre bleu fournit aux ARP de nombreuses options dans la gestion des affaires réglementaires. Les options en matière de décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont regroupées en trois grandes catégories :

- absence d'évaluation,
- vérification de l'existence d'une AMM valide dans d'autres pays, délivrée par une ARP, qui peut être considérée/reconnue comme « référent »,
- évaluation complète ou partielle des données technico-réglementaires fournies par le demandeur.

La première option présente un risque pour les patients et la santé publique : elle n'est donc pas acceptable. Pour la plupart des pays, l'approche la plus réaliste est une combinaison des deux autres options qui nécessite d'établir un système permettant :

- l'identification de pays ou d'autorités réglementaires dits « Référent » dont les décisions en matière réglementaire sont reconnues, et
- l'évaluation des demandes d'AMM sur la base de critères qui permettent de rejeter les produits hors normes, et qui tiennent compte des moyens humains et matériels disponibles.

**Comment définir une autorité dite "référent" ?**

Il appartient à chaque pays de décider quelles sont les autorités de réglementation pharmaceutique qu'il peut considérer comme étant une autorité référent. Ces décisions doivent être basées, dans la mesure du possible, sur des critères préétablis. Voici quelques exemples de critères qui peuvent être pris en compte afin de participer à ce choix :

- autorités publiant ses décisions de manière suffisamment documentée sur les référentiels utilisés, les procédures adoptées et la qualification de ses experts pour donner confiance dans la qualité des conclusions atteintes ;
- autorités dont les décisions sont reconnues et/ou prises en compte par une ou plusieurs autorités dites « référent » ;
- autorités publiant des documents de référence, des guides ou des lignes directrices reconnues pour la qualité de leur contenu ;
- autorités publiant des documents de référence, des guides ou des lignes directrices reconnues et/ou pris en compte par une ou plusieurs autorités dite référent ;
- autorités participant à des processus internationaux ou régionaux d'harmonisation qui publient des documents de référence, des guides ou des lignes directrices reconnus pour la qualité de leur contenu ;
- autorités ayant des accords formels de reconnaissance mutuelle dans le domaine du médicament avec des autorités dites « référents » ;

Au delà des critères qui doivent être satisfaits, les Etats membres sont encouragés à établir des procédures dites de mise en confiance qu'ils mettent en œuvre avec les autorités qu'ils ont choisies comme "référent".

Les éléments d'informations contenus dans ce manuel se limitent aux médicaments d'origine multisource dont les indications sont classiques et bien établies et les constituants, notamment les principes actifs bien connus ne demandant pas de soumettre les données complètes de sécurité et d'efficacité clinique qui accompagnent les nouvelles entités chimiques. Certaines de ces lignes directrices peuvent être applicables à d'autres groupes de produits comme par exemple les médicaments d'origine biologique ou les médicaments à base de plantes. L'OMS a déjà publié plusieurs ouvrages spécifiques aux médicaments fabriqués à base des plantes [20, 63 et 66]<sup>1</sup>. Certaines dispositions de cet ouvrage peuvent être adaptées pour les médicaments vétérinaires, même si dans de nombreux pays leur législation est sous la responsabilité d'une autorité de réglementation différente.

Dans ce manuel, on trouvera des précisions en ce qui concerne les antibiotiques et les substances de bas poids moléculaire, ainsi que celles isolées comme substance pure comme les corticostéroïdes purifiés et les alcaloïdes, même si leur origine est biologique.

<sup>1</sup> La numérotation des références bibliographiques n'est pas organisée selon un ordre consécutif mais par thème (voir page 122).

---

D'un autre côté, on ne trouvera pas de précisions pour les substances biologiques plus complexes de haut poids moléculaire dont la pureté, l'activité et la composition ne peuvent être déterminées par des analyses chimiques ou physicochimiques.

Ce groupe comprend les vaccins, les dérivés du sang, les tissus animaux modifiés, les hormones de haut poids moléculaire, les allergènes et les produits génétiquement modifiés ou issus d'autres biotechnologies.

Dans le cas des produits d'origine biologique, il est rare d'approuver les demandes d'AMM sur la seule base de la comparaisons *in vitro* avec un médicament de référence. Il est possible que différents noms de marques soient donnés à un même produit pour une même utilisation, comme le vaccin de la coqueluche, mais chacun doit apporter la preuve de son efficacité et de sa sécurité. Il se peut même que leur rythme d'administration diffère. Les données sur les concentrations plasmatiques du « principe actif » sont même sans valeur car on ne peut savoir si on mesure bien la même entité. On ne peut donc approuver ces produits en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité ; ils ne sont donc pas inclus dans ces lignes directrices.

L'OMS a développé des lignes directrices sur l'attribution des AMM pour des vaccins et notamment un guide sur l'évaluation clinique<sup>2</sup>.

Les recommandations de ce manuel sont applicables à tous types de médicaments mais plus particulièrement applicables aux médicaments délivrés sur prescription. Les produits de médication familiale habituellement vendus sans prescription présentent généralement un moindre risque pour les utilisateurs que ceux délivrés sur prescription. Aussi, en cas de moyens limités, l'ARP peut décider de donner la priorité aux médicaments délivrés sur prescription et allouer des ressources en vue d'évaluer en premier lieu ces demandes.

Dans le cadre d'une stratégie plus globale, l'ARP peut décider pour les produits de médication familiale de contrôler l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'information fournie avec le produit et le matériel promotionnel utilisé pour promouvoir ce type de médicament [18]. De tels contrôles permettraient de :

- garantir que le produit ne présente pas des indications non approuvées par l'ARP,
- garantir que le produit est de qualité, et
- encourager son bon usage et de réduire ainsi les dépenses des patients pour des médicaments moins efficaces ou inefficaces.

Ce manuel ne s'intéresse pas aux médicaments contrefaits car ce sujet a été traité séparément par l'OMS. L'OMS a publié un manuel contenant des observations et des recommandations à propos des contrefaçons [25].

Le Programme de préqualification de l'OMS est un outil mis à la disposition des structures internationales d'achats, qui peut s'avérer être une source de formation et d'informations pour les ARP.

Ce manuel tient compte de ces considérations et vise à fournir un avis technique aux pays désireux de renforcer leurs évaluations avant la mise sur le marché et plus généralement leur

---

<sup>2</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second Report. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO Technical Report, Series No. 924).

système d'attribution des AMM. L'OMS a prévu de développer ultérieurement un document spécifique sur les aspects de surveillance du marché, qui est un élément tout aussi important des activités des ARP pour garantir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'information nécessaire au bon usage des médicaments.

Le point de départ de ce manuel a été une traduction de l'anglais du livre bleu. Il a été revu et enrichi par l'unité de soutien à la réglementation de l'OMS, en consultation avec plusieurs ARP des Etats membres de l'OMS. Un projet leur a été envoyé pour commentaires et a été ensuite discuté lors de réunions d'experts organisées par l'OMS.

Les personnes suivantes ont apporté leur contribution :

- Pharmacien Colonel Idrissou Abdoulaye, Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou (Bénin),
- M. Philippe Bouscharain, Consultant
- Mme Carine Bruneton, Réseau médicaments et développement (REMEDI),
- Professeur Innocent Pierre Guissou, Université de Ouagadougou (Burkina-Faso),
- M. Guilherme de Lemos, Ministère des Affaires étrangères et européennes, Direction du développement et de la coopération technique, Bureau santé (France),
- Professeur Mohamed Benslimane Mansouri, Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques, Alger (Algérie),
- Dr Minkaila Maïga, Conseiller national pharmaceutique, Bureau OMS du Mali,
- Professeur Kla Anglade, Malan Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques, d'Abidjan (Côte d'Ivoire),
- Mme Maryam Mehmandoust, Conseiller technique, Programme de Préqualification, OMS Genève,
- Dr Alain Prat, Conseiller technique, Unité de soutien à la réglementation, OMS Genève,
- Dr Valerio Reggi, Coordinateur, Unité de soutien à la réglementation, OMS Genève,
- Mme Nicole Ridolphi, Consultante,
- M. Antoine Sawaya, Département de l'évaluation de la qualité Pharmaceutique, Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS),
- Professeur Amor Toumi, Conseiller technique, Unité de soutien à la réglementation, OMS Genève,
- Dr Jean-Marie Trapsida, Conseiller régional pharmaceutique, Bureau régional de l'Afrique.

La présente publication a été élaborée avec l'aide de la Communauté européenne. Le contenu de la publication relève de la seule responsabilité des auteurs et ne peut en aucun cas être considéré comme reflétant l'opinion de la Communauté européenne.

## Introduction

Il est souligné dans le document sur les Principes directeurs à l'intention des autorités de réglementation pharmaceutique aux capacités limitées [12] qu'une des fonctions importantes des services en charge de l'homologation des médicaments est d'établir un système destiné à évaluer tous les produits avant leur mise sur le marché, à délivrer une AMM et à organiser le renouvellement périodique de cette autorisation après mise sur le marché pour garantir la conformité aux normes en vigueur en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le présent manuel se propose de guider les pays qui souhaitent améliorer leur système d'évaluation en vue de la délivrance des autorisations de mise sur le marché et qui sont particulièrement intéressés par l'évaluation des médicaments multisources (génériques). Un certain nombre de ces principes est valable pour d'autres groupes de produits (comme les produits biologiques complexes), cependant de nombreux détails ne s'appliquent qu'aux médicaments multisources.

A cause de ses responsabilités d'ordre public dans la plupart des pays, l'ARP est rattachée au Ministère de la santé, y est liée ou en dépend.

Dans ce manuel, le terme *autorité de réglementation pharmaceutique (ARP)* se définit comme une institution ou un réseau d'institutions chargé des activités réglementaires (administratives et techniques) relatives au médicament, qui sont au minimum les suivantes :

- Autorisation et contrôle des importations et des exportations ;
- Evaluation et octroi des demandes d'AMM et des modifications des autorisations existantes ;
- Inspection des établissements visant à vérifier leur conformité aux bonnes pratiques applicables et gestion des suites administratives et pénales ;
- Autorisation des établissements soumis à la réglementation pharmaceutique ;
- Contrôle de la qualité des médicaments ;
- Pharmacovigilance ;
- Contrôle de la promotion et de la publicité sur les médicaments ;
- Autorisation des essais cliniques ;
- Surveillance du marché des médicaments ;
- Promotion de l'usage rationnel du médicament.

Il est cependant possible que, dans certains pays, les activités de l'ARP soient limitées à un certain nombre des fonctions énumérées précédemment.

Ce manuel donne des éléments sur la structure et les activités d'une ARP qui a la charge de l'évaluation des demandes d'AMM et de la délivrance des autorisations. Les autres activités sont un complément nécessaire aux fonctions exercés dans le cadre de l'attribution des AMM [13] mais elles ne sont pas discutées en détail dans ce document. Les principes d'évaluation avant l'attribution des AMM font partie des principes de base de l'OMS pour une autorité aux capacités limitées [12 et 14].

Les informations contenues dans ce manuel se veulent indépendantes des influences politiques locales et des structures étatiques. Plutôt que d'imposer un choix, elles décrivent les options que les Etats et les ARP peuvent retenir, selon les circonstances.

Les demandes pour l'obtention de l'AMM peuvent être classées globalement en trois groupes, comme suit :

- Médicaments innovants : médicaments contenant un nouveau principe actif, concernant une nouvelle voie d'administration, un nouveau dosage, une nouvelle indication ou une nouvelle association à doses fixes ; n'ayant jamais reçu une AMM dans le pays concerné par la demande ;
- Médicaments multisources (génériques) : médicaments dont un équivalent pharmaceutique a déjà été autorisé par l'autorité du pays concerné par la demande ;
- Modification d'une AMM en vigueur.

L'évaluation des données toxicologiques et cliniques complexes qui accompagnent de nouvelles entités chimiques requiert des ressources importantes et une grande expérience qu'on ne trouve habituellement que dans des ARP des pays développés. Les pays aux ressources limitées préféreront se concentrer sur des médicaments contenant des principes actifs à usage médical bien établi. Avant de délivrer une AMM à des médicaments innovants, les autorités de ces pays pourront se référer aux résultats des évaluations de la sécurité des produits et de leur surveillance après la mise sur le marché, réalisées par des ARP mieux dotées (voir Chapitre 3.10 "Collaboration avec d'autres autorités de réglementation pharmaceutique"). Dans le cas où la mise sur le marché d'un médicament innovant est nécessaire pour faire face à des besoins de santé publique, une ARP aux capacités limitées pourra demander le rapport d'évaluation d'une ARP mieux dotée ou pourra s'adresser à l'OMS en vue d'obtenir un appui.

Un certain nombre de documents de travail de l'OMS en relation directe avec le contenu de ce manuel sont référencés dans ce guide. Une mise à jour de ces documents sera effectuée périodiquement et c'est à la dernière édition qu'il faudra se référer. Les mots clés utilisés dans ce manuel sont définis dans le Glossaire. Le lecteur trouvera également une liste des abréviations utilisées.

## 1. Conditions liées au fonctionnement de l'autorité

### 1.1. Volonté et engagement politiques

Un appui total et permanent de l'Etat est nécessaire pour réussir à mettre en place les recommandations de ce manuel au sein de l'ARP. L'Etat doit en particulier :

- Développer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale ;
- Développer une législation claire, forte et équitable couvrant toutes les fonctions réglementaires et prévoyant des sanctions appropriées en cas de non-respect de la loi ;
- Fournir les ressources humaines, matérielles et financières adaptées aux fonctions réglementaires exercées ;
- Défendre des décisions et des positions qui pourront paraître contraires à certains intérêts mais justifiées par des motifs de santé publique ;
- Soutenir l'ARP lorsque des sanctions sont imposées en cas d'infractions à la législation ;
- Mettre en place un système permettant de lui rendre compte ainsi qu'un système d'information approprié aux parties concernées ;
- Mettre en place un système garantissant la transparence des activités pour le public.

Généralement l'autorité politique concernée au sein de l'Etat est le Ministre en charge de la Santé. Une personne ou une organisation peut être désignée à différent titre, en fonction du système législatif du pays.

Le niveau approprié de financement dépendra des responsabilités attribuées à l'ARP. Les moyens pour assurer le financement des coûts liés au fonctionnement de l'autorité peuvent être de différentes catégories comme par exemple un système de droits et de taxes à payer lors du dépôt d'une demande, une redevance annuelle liée au maintien de l'AMM et d'autres types de redevances (inspection, autorisation des établissements, autorisation des essais cliniques, etc.) ; ceci sera discuté plus loin en détails.

Le niveau des ressources à disposition de l'ARP devra être ajusté au fur et à mesure de l'évolution de ses activités.

De nombreuses décisions politiques de principe doivent être prises par les Etats très tôt dans la mise en place d'un système de réglementation pharmaceutique. Ces décisions devront être écrites, et maintenues aussi longtemps que possible pour garantir une approche cohérente dans le temps.

### 1.2. Législation

Les conditions minimales requises pour établir une législation du médicament sont développées en détail dans une ligne directrice de l'OMS sur les "*Principes directeurs à l'intention des autorités de réglementation pharmaceutique à capacités limitées*" [12 et 14] *Inter alia*, la législation doit permettre la mise en place d'une ARP et en définir les délégations de responsabilité et de pouvoirs.

Ces responsabilités et ces pouvoirs doivent au moins comprendre l'attribution des AMM, l'obligation d'établir une liste des médicaments autorisés mis sur le marché et la mise à

disposition d'inspecteurs habilités pour se rendre dans les sites de fabrication, de stockage, de distribution et de vente pour les inspecter et y prélever des échantillons dans le but d'en vérifier leur conformité [17].

### 1.3. Définition des responsabilités

Comme il est mentionné ci-dessus, le domaine d'intervention de la fonction d'attribution des AMM relève du gouvernement du pays ; les responsabilités et la capacité à agir assignée à l'ARP doivent être définies par la législation. La liste des activités minima à envisager est :

- Etablir et mettre à jour une liste des médicaments autorisés et mis sur le marché national ;
- Evaluer les médicaments avant leur mise sur le marché et réévaluer ces autorisations de manière périodique ;
- S'assurer que toutes les données nécessaires sont fournies pour démontrer la qualité des médicaments qu'ils soient d'origine multisource ou innovants ;
- S'assurer que l'ARP dispose pour les médicaments innovants, des informations cliniques et non cliniques essentielles pour démontrer la sécurité et l'efficacité du produit ;
- Evaluer selon le cas, les données de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité, ou se reporter à un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS ou encore aux évaluations faites par d'autres ARP ;
- S'assurer que les médicaments équivalents pharmaceutiques sont interchangeables avec des médicaments déjà commercialisés dans le pays, et que les informations soient cohérentes avec celles déjà agréées ;
- S'assurer que les informations fournies avec les médicaments sont précises et adaptées au contexte local ;
- Accorder ou refuser une AMM écrite à la fin de la procédure d'évaluation ;
- Evaluer les demandes de modifications des informations sur un produit ou ses caractéristiques par rapport à l'AMM initiale ;
- Relever les infractions constatées à la législation sur l'AMM et les transmettre aux services en charge des poursuites administratives ou pénales.

En plus des activités liées à l'AMM, l'ARP pourra aussi être chargée :

- de l'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques,
- de l'inspection de la conformité aux BPF ainsi qu'aux autres référentiels opposables (BPD, BPC, BPL, etc...),
- de l'application des lois et règlements,
- de la promotion de l'usage rationnel du médicament,
- du contrôle de la promotion et de la publicité,
- du suivi des effets indésirables,
- de la diffusion d'informations sur les médicaments (par exemple par *une lettre d'information*),
- de la réalisation d'études sur l'emploi du médicament pour renforcer l'usage rationnel du médicament,
- et de l'évaluation de l'impact des décisions de l'autorité réglementaire.

L'ARP peut être amenée à exercer d'autres activités et notamment elle devrait participer à la détermination du prix du médicament ainsi qu'à l'autorisation de chaque don de médicaments selon la réglementation nationale en vigueur, basée sur les principes directeurs de l'OMS<sup>1</sup>.

Les ressources allouées aux activités de l' ARP pour évaluer les AMM devront être cohérentes avec les responsabilités déléguées.

## **1.4. Ressources nécessaires à l'octroi des autorisations de mise sur le marché**

### **1.4.1. Personnel**

Les ressources doivent permettre à l'ARP d'employer suffisamment de personnes avec les compétences adéquates pour entreprendre les activités qui lui sont assignées. D'une manière générale, le personnel doit disposer des qualifications initiales nécessaires à l'exercice de ses responsabilités accompagnées d'une expérience pratique sur le terrain. L'ARP doit établir et mettre en œuvre pour l'ensemble de son personnel un plan de formation continue afin de mettre à jour les connaissances acquises au regard de l'évolution de l'état de l'art. Ce plan de formation doit être considéré par l'ARP comme un des éléments de motivation de son personnel au même titre que la définition d'un plan de carrière.

L'ARP doit également veiller à disposer d'un personnel d'appui et de soutien en nombre suffisant et disposant de compétences élémentaires pour réaliser des activités simples mais indispensables à son bon fonctionnement, par exemple en termes de gestion de courriers, (entrée/sortie), gestion des archives, bureautique ou manutention (pour plus d'informations voir également le Chapitre 2.6 sur le personnel).

### **1.4.2. Locaux**

Les données fournies par les demandeurs d' AMM doivent être conservées en lieu sûr afin de s'assurer qu'elles ne peuvent être ni volées ni copiées ni consultées frauduleusement. Dans la mesure du possible, ces locaux doivent être adaptés à leur usage et garantir des conditions environnementales adéquates. Les locaux de travail du personnel doivent permettre un environnement de travail adapté aux activités exercées et, notamment à toute personne de pouvoir se concentrer correctement. Il faudra prévoir des locaux calmes lui permettant de travailler efficacement et sérieusement.

### **1.4.3. Archivage**

L'accès à des documents reçus antérieurement est essentiel pour des raisons techniques, légales et politiques. Cela doit être pris en compte dès que des données sont stockées. L'archivage électronique présente des avantages considérables en termes de récupération de l'information, mais il manque de fiabilité et il est de durée limitée. Une sauvegarde doit être envisagée sous la forme d'un archivage papier.

---

<sup>1</sup> Principes directeurs applicables aux dons de médicaments. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.4).

#### 1.4.4. Informatique

Etant donné :

- Le nombre de demandes que l'ARP aura à évaluer,
- La quantité d'informations associées à chaque demande et
- La rapidité avec laquelle il sera nécessaire de retrouver des informations,

un système informatisé constitue le meilleur moyen d'enregistrer et de suivre les données concernant les demandes et les attributions d'AMM.

On appelle *suivi* la procédure qui permet de savoir à tout moment l'état d'avancement de l'évaluation d'une demande pour l'octroi d'une AMM. Voici quelques exemples d'informations qui peuvent être informatisées :

- Les différentes étapes d'une évaluation d'une demande donnée ;
- La liste de tous les sites où une inspection BPF est prévue, ou dont le rapport d'inspection est disponible ;
- La liste des demandes dont l'évaluation est en cours d'instruction ainsi que son délai d'attente ;
- Les numéros de référence ou les dates d'attribution des autorisations ainsi que les informations sur les médicaments ;
- Les informations sur des décisions déjà prises sur des médicaments contenant des principes actifs semblables ou identiques ;
- Une liste des AMM qui vont expirer au cours des prochains douze mois ;
- Une liste des engagements à satisfaire au cours des prochains mois pris par les titulaires d'AMM.

Les demandes de modifications doivent aussi être traitées en informatique même dans les cas où leur traitement ne demande pas de suivi particulier. En effet, il sera bien utile de retrouver ces informations, si nécessaire.

Le formulaire national des médicaments autorisés sera facilement tenu sous format électronique permettant une recherche rapide de données pour obtenir des informations comme par exemple la **Liste des médicaments mis sur le marché** selon différents critères de recherche (dénomination commune internationale [36 et 37], forme pharmaceutique, fabricant, etc.).

L'Internet s'avère être un outil indispensable pour communiquer par courriel entre les personnes mais également entre les personnels des ARP de différents pays pour obtenir des informations pertinentes. Il est utile que les ARP bien dotées aient leur propre site Internet, mettant ainsi à disposition des autorités ayant moins de ressources des informations réglementaires, scientifiques et techniques utiles.

Les coûts et bénéfices de l'informatisation font l'objet d'un document OMS intitulé "*Comment introduire un système d'enregistrement assisté par ordinateur*" [15]. On pourra aussi consulter avec profit un autre document de l'OMS appelé "*Un modèle de système d'enregistrement assisté par ordinateur, Manuel utilisateur*" [16].

## 1.5. Droits, taxes et redevances et recouvrement des coûts

De nombreux pays font payer des droits, des taxes ou des redevances pour les prestations fournies par leur ARP. Des droits sont perçus par exemple pour toute demande d'AMM de médicaments à usage humain ainsi que pour toutes modifications ultérieures. Certains pays imposent également une redevance annuelle aussi dénommée droit de garde après avoir délivré l'autorisation (voir Tableau 1).

**Tableau 1 : Quelques exemples de droits et taxes (en euros)**

| Type de service / redevance  | Agence européenne des médicaments (UE)                 | Afssaps (France)                        | DPM (Tunisie)  |
|------------------------------|--|---|--|
| Dossier complet              | 242 600  | 25 400                                  | 1 400  |
| Dossier / Fabrication locale | N/A  | N/A                                     | 450  |
| Médicament générique         | 94 100   | 10 110                                  | 830  |
| Modification technique       | 72 800 (Type II)<br>6 100 (Type IB)<br>2 600 (Type IA) | 1 011                                   | (idem dossier complet)                                       |
| Renouvellement 5 ans         | 12 100   | 674                                     | 830 (Complet)<br>225 (Fabrication locale)<br>550 (Générique) |
| Redevance annuelle           | 87 000   | Taxe annuelle sur le montant des ventes | N/A  |
| Inspection                   | 18 200   | gratuit                                 | gratuit  |

Ces taxes contribuent au recouvrement des coûts supportés par l'ARP et ces prestations réglementaires constituent des ressources financières qui sont susceptibles d'améliorer la situation financière de l'autorité. Elles découragent aussi le dépôt de demande d'AMM de médicaments qui ne seront jamais commercialisés. L'OMS recommande que les taxes soient perçues par l'ARP ou qu'elles soient affectées à son budget afin d'être utilisées par elle pour participer au financement de ses activités réglementaires. Les droits et les taxes à payer doivent contribuer au fonctionnement de l'autorité.

Les revenus générés par les droits, taxes et redevances peuvent aussi permettre d'engager du personnel de façon à faire face à une surcharge de travail occasionnelle.

Il appartient à l'Etat de décider si les frais de fonctionnement de l'ARP doivent être couverts totalement ou partiellement par les taxes perçues. Compte tenu de sa mission de service public, il est cependant recommandé de maintenir l'Etat en tant que financeur d'une partie de ses ressources.

Dans la mesure du possible, le montant des droits et taxes doit être établi en corrélation avec les coûts de fonctionnement supportés par l'ARP, comme par exemple la nature, la quantité ou la complexité des données à analyser. Les droits et taxes sur les demandes de médicaments multisources sont généralement plus bas que ceux appliqués aux produits innovants parce que le travail d'évaluation demandé est moindre. Les droits peuvent aussi servir à atteindre des objectifs de santé publique. Certaines taxes peuvent servir également à compenser la réduction ou l'exemption de droits pour d'autres médicaments considérés comme vitaux dont le marché est limité comme les médicaments orphelins. Leur montant

peut dépendre du volume des ventes annuelles du produit concerné. Les droits d'évaluation ou de garde peuvent varier selon qu'il s'agit d'un produit importé ou fabriqué localement. Ainsi dans certains pays à l'économie émergente, on a réduit les droits pour permettre à des entreprises locales de développer une production nationale.

Le montant des droits et taxes pour chaque type de prestation fourni par l'ARP doit faire l'objet d'une publication officielle afin de satisfaire aux obligations de transparence et de démontrer que ces droits ne peuvent varier au cas par cas.

Certaines ARP s'engagent dans des activités lucratives comme par exemple des activités de conseil. On citera par exemple des tests effectués par le laboratoire de contrôle à des fins commerciales, la fourniture de conseils à d'autres Etats ou à d'autres ARP. La conduite de telles activités lucratives, de façon systématique, est contraire au principe d'éthique d'une ARP. Elle tend à détourner les ressources et doit donc être découragée. Cependant, il peut être considéré comme acceptable de fournir un service limité associé à un recouvrement des coûts, pour des raisons d'intérêt public ou internationales comme la formation ou la réalisation de publications visant à aider des ARP à capacités limitées.

## **1.6. Inventaire des médicaments sur le marché**

Les procédures d'AMM destinées à contrôler la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sont importantes parce qu'elles servent à évaluer les nouveaux produits avant leur commercialisation. Ces procédures seraient d'un intérêt limité si l'ARP n'identifiait pas au préalable les produits déjà commercialisés avant la mise en place d'une telle procédure d'autorisation préalable et ne procédait pas à leur régularisation.

Il serait en effet injuste de pénaliser les fabricants qui soumettent des demandes d'AMM accompagnés de toute la documentation scientifique nécessaire en leur imposant de fait des délais dus à la procédure ainsi que des coûts, quand d'autres commercialisent sans tenir compte de ces obligations.

L'inventaire des médicaments sur le marché doit être une des premières opérations à réaliser, aussitôt après avoir mis en place un système d'AMM en vue de régulariser la situation des médicaments commercialisés antérieurement à cette procédure. Les principales étapes à suivre dans ce cas sont décrites dans les paragraphes suivants.

### ➤ Publication par l'ARP de la procédure de régularisation

L'ARP doit informer du lancement de sa procédure de régularisation. Tout fabricant ou importateur doit être averti suffisamment à l'avance par le biais du Journal officiel (ou équivalent) par la presse et tout autre média, de l'obligation d'informer l'ARP avant une date donnée, de la liste de ses médicaments actuellement commercialisés et qu'il entend continuer à commercialiser lorsque la date d'enregistrement obligatoire sera atteinte. Après cette date, les produits qui n'auront pas été notifiés ne devront plus être commercialisés. L'ARP devra également indiquer les informations qui lui sont nécessaires.

### ➤ Inventaire des médicaments commercialisés sur le territoire

L'ARP établira un état des produits commercialisés sur la base des réponses fournies par les fabricants. L'expérience montre qu'il est très difficile d'arriver à un état précis de la situation. Cependant, chaque étape franchie par l'ARP dans sa collecte d'informations en vue de la révision ultérieure, entraîne le retrait volontaire de nombreux produits. Il s'agit très souvent

de produits peu rentables et les entreprises ne voient pas l'intérêt de s'engager dans des dépenses liées à l'enregistrement comme par exemple celles nécessaires à la production de données de stabilité. Ainsi, dans certains cas, des médicaments cesseront d'être commercialisés à l'initiative du fabricant.

L'ARP établira ensuite une liste imprimée ou une base de données informatisée des médicaments présents sur son marché. Les informations qui doivent y figurer concernent essentiellement des données pharmaceutiques, cliniques et administratives sur le produit. Les informations relatives aux révisions ultérieures des médicaments temporairement autorisés peuvent également faire partie des informations à conserver. Le document de l'OMS précité intitulé " Comment introduire un système d'enregistrement assisté par ordinateur" fournit de plus amples informations sur ce sujet.

➤ Emission par l'ARP d'une AMM provisoire avec demande de régularisation

L'ARP émettra ensuite une AMM provisoire aux médicaments répertoriés, avec l'objectif de revoir ces produits dans les délais les plus brefs possibles. L'ARP oblige le fabricant à formuler une demande en bonne et due forme selon les nouvelles dispositions en vigueur. Cette procédure d'exception doit être sélective et limitée dans le temps. Les médicaments bénéficiant de cette autorisation jouissent de la clause de non rétroactivité.

➤ Dépôt des demandes de régularisation

Les fabricants effectuent alors les demandes d'AMM conformément aux nouvelles dispositions prévues pour ces produits.

➤ Examen des demandes de régularisation par l'ARP et attribution des autorisations définitives

Les demandes effectuées par les fabricants dans le cadre de cette procédure sont traitées par l'ARP en vue de l'attribution d'une autorisation définitive. Il est de la responsabilité de l'ARP de définir les procédures adaptées pour ce type de régularisation.

La réalisation d'un tel inventaire est une lourde charge de travail surtout dans des pays où il est effectué pour la première fois. Aussi la plupart des pays l'exécutent par étape. L'ARP doit entreprendre cette procédure en parallèle avec la mise en œuvre des procédures d'évaluations avant commercialisation de produits nouveaux pour le pays. Il faut cependant savoir que cette procédure est très riche d'enseignements, relativement rapidement. Ainsi elle permet :

- La possibilité de sortir une liste des médicaments fabriqués par site ;
- Un accès immédiat à la liste des médicaments contenant une substance donnée lors de l'apparition de problèmes associés à cette substance ;
- La connaissance des médicaments en concurrence de prix ;
- La possibilité de vérifier les importations qui doivent être limitées aux produits autorisés.

Un tel inventaire doit être réalisé avec la mise en place en parallèle des procédures d'autorisation et d'inspection des établissements de fabrication.

## **1.7. Structure du marché pharmaceutique**

### **1.7.1. Besoins de santé publique**

Il appartient à chaque pays de définir au sein d'une même classe thérapeutique, les médicaments qu'il entend avoir sur son marché au regard des besoins de santé publique. Il s'agit d'une décision politique et économique, faite de préférence par l'Etat suivant l'avis de l'ARP.

Dans les pays aux ressources financières faibles et pour faciliter le fonctionnement du système de distribution, l'enregistrement des médicaments jugés essentiels pour la population doit avoir la priorité [64]. Le dépôt de demandes de médicaments essentiels disposant d'un marché potentiel restreint doit alors être encouragé. Des dispositions réglementaires sont généralement appliquées à ces produits sous la forme de procédure d'enregistrement simplifiée. Elles peuvent dans certains cas exonérer ces médicaments des droits et taxes généralement perçues en cas de dépôt d'une demande d'AMM ou en fixant des droits d'enregistrements plus faibles.

Ces décisions de principe orientent l'ARP dans son fonctionnement. Quelle que soit l'approche retenue par l'Etat, elle doit être définie à la fois dans la législation et explicitée dans des lignes directrices de l'ARP.

### **1.7.2. Nombre de médicaments interchangeables**

La décision de limiter ou non le nombre des AMM qui seront délivrées pour un même équivalent pharmaceutique devra être envisagée. Cette décision relève de chaque Etat et devra être prise en fonction de la situation locale. Ainsi la limitation du nombre d'AMM peut se justifier par :

- La nécessité de moyens supplémentaires pour évaluer les demandes d'autorisation avant mise sur le marché d'un médicament présenté par plusieurs demandeurs, de même que le nombre toujours croissant d'inspections BPF et de tests de contrôle de la qualité indispensables.
- Les moyens supplémentaires pour stocker et distribuer les médicaments de plusieurs titulaires d'autorisation, notamment pour le suivi des dossiers administratifs.
- L'existence d'une concurrence entre les titulaires d'AMM induisant une pression sur les pharmaciens et les prescripteurs et conduisant parfois à des prescriptions non rationnelles.

A contrario, il existe des critères contre la limitation du nombre d'AMM et notamment :

- La concurrence par le prix entre les titulaires d'un même équivalent thérapeutique qui peut entraîner les prix à la baisse.
- La présence de plusieurs titulaires d'AMM peut stimuler l'économie locale.
- L'absence de monopole qui facilite le respect de la réglementation et assure la disponibilité du médicament par l'absence de rupture de stock.
- Le respect de la réglementation qui peut s'avérer difficile, quand une seule marque est autorisée (cas des monopoles) dans le cas d'un médicament essentiel. L'ARP aura alors à choisir entre laisser sur le marché des lots de produits non-conformes ou risquer la rupture de stock d'un médicament essentiel.

- La mise en concurrence qui stimule la productivité et peut améliorer la qualité des médicaments.
- La défaillance du fournisseur, si une seule source est autorisée, se traduira par une rupture dans la disponibilité de ce médicament.

Si on décide de limiter ou non le nombre des autorisations délivrées, les critères d'obtention de ces AMM ou de sélection devront être publiés et les raisons de rejet devront être communiquées notamment dans un souci de transparence.

### **1.7.3. Prix**

La problématique de la définition du prix est une question complexe et qui revêt des aspects politiques. L'OMS a procédé à de nombreuses études sur le sujet [8 et s.].

Pour certaines ARP, l'évaluation du prix fait partie de la procédure d'AMM, alors que pour d'autres il s'agit d'une procédure séparée réalisée par une commission des prix ou des assurances publiques ou privées. Bien que ce guide n'ait pas pour vocation principale de traiter de la politique du prix, les facteurs suivants pourraient être considérés par l'Etat.

- Un prix bas ne peut justifier en aucun cas de fournir des médicaments ne satisfaisant pas aux normes en vigueur de qualité, de sécurité et d'efficacité ;
- Les prescripteurs devraient être informés des différences en matière de prix pour des médicaments autorisés avec les mêmes indications, de façon à permettre de prescrire en connaissance de cause ;
- Le grand public devrait être également informé afin de pouvoir choisir en toute connaissance de cause ;
- Une ARP en charge de l'évaluation du prix d'une part et de la qualité, la sécurité et de l'efficacité d'autre part, devrait mettre en place des mécanismes parallèles donnant lieu à des décisions différentes.

## **1.8. L'évaluation du service médical rendu**

Dans certains pays, l'AMM est suivie d'une évaluation du bénéfice rendu par le médicament dans son groupe thérapeutique de façon à déterminer la possibilité de l'inclure dans un système de remboursement public ou privé. Cette évaluation, appelée parfois « pharmacoeconomique » ou « service médical rendu » donnera aux prescripteurs d'utiles informations complémentaires sur la valeur thérapeutique de ce médicament, complétant le travail effectué par l'ARP.

Dans les pays où aucun organisme n'est chargé de faire cette évaluation, l'ARP devra réfléchir à la possibilité de prévoir ce travail dans ses activités, ou à se référer aux évaluations réalisées par d'autres organismes dans d'autres pays, ou encore laisser aux prescripteurs le soin d'évaluer par eux-mêmes les informations qu'ils obtiennent pour rationaliser leurs décisions dans l'usage des médicaments autorisés dans le pays.

## **1.9. Cas particuliers**

Dans des cas particuliers, d'urgence ou de crise sanitaire, la législation doit permettre l'accès à des médicaments n'ayant pas reçus préalablement leur AMM. Ces exemptions doivent

pendant être soumises à des conditions bien définies. C'est par exemple le cas d'un patient souffrant d'une maladie au pronostic vital, alors que les traitements disponibles ne suffisent plus, et que le nouveau traitement possible n'est pas encore couvert par une AMM.

Dans de nombreux pays, les médicaments qui sont utilisés pour traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies rares aussi dénommées "*médicaments orphelins*" bénéficient d'une législation spéciale. Les autorités réglementaires doivent encourager le dépôt de demande d'AMM sur ces produits, par exemple en les exemptant des droits d'enregistrement ou de droits de garde annuels, ou parfois en sollicitant ouvertement leur enregistrement. Ces médicaments doivent présenter les mêmes preuves de qualité, de sécurité et d'efficacité avant d'obtenir une AMM. De plus, étant donné l'avantage financier ou toute autre incitation dont ils peuvent bénéficier, il est important de gérer le statut de médicament orphelin de manière rigoureuse pour garantir l'équité entre chaque demandeur. Dans tous les cas, l'ARP devra être vigilante pour éviter les recours abusifs à ces procédures par les fabricants souhaitant détourner les procédures habituelles d'attribution des AMM.

### **1.10. Activités de l'autorité après la mise sur le marché**

Après avoir mis en place un système d'évaluation des médicaments en vue de la délivrance des AMM, l'ARP doit s'assurer que les médicaments commercialisés continuent de satisfaire aux dispositions, aux spécifications et aux normes qui leur sont applicables. Dans la mesure du possible et en fonction des ressources disponibles au sein de l'ARP, les activités après la mise sur le marché sont :

- Renouvellement des médicaments déjà autorisés ;
- Autorisation préalable des demandes de modifications ;
- Vérification des modifications ne nécessitant pas d'autorisation préalable de manière aléatoire (voir Chapitre 4.12 sur les modifications) ;
- Inspections des établissements de fabrication et du réseau de distribution ;
- Autorisation d'importation des médicaments autorisés ;
- Etablissement et mise en œuvre d'un programme de surveillance du marché ;
- Contrôle de la qualité des échantillons douteux ;
- Pharmacovigilance ;
- Contrôle de la publicité et des activités promotionnelles ;
- Promotion de l'usage rationnel du médicament ;
- Etudes sur le bon usage du médicament.

La mise en œuvre de ces activités peut varier dans le temps, d'un pays à l'autre, en fonction des priorités et des moyens alloués.

### **1.11. Propriété intellectuelle**

La question de la propriété intellectuelle est souvent évoquée pendant la procédure d'enregistrement, tout particulièrement au sujet des médicaments multisources (génériques). C'est un domaine en constante évolution et il est important de se tenir au courant des derniers changements. L'OMS publie des mises à jour régulières sur ce domaine. De nombreuses références récentes sont mentionnées dans cet ouvrage [2 et s.]. Une information actualisée est disponible sur le site Internet de l'OMS (voir à l'adresse suivante : <http://www.who.int/medicines/>).

## 2. Bonnes pratiques de gouvernance

Les bonnes pratiques de gouvernance (BPG) visent à améliorer l'efficacité et l'efficacité des ARP. Ce sujet a été discuté à une session de la Conférence Internationale des Autorités de Réglementation Pharmaceutique (ICDRA) en 1999. Un résumé des présentations est disponible sur le site Internet du Programme OMS pour les médicaments essentiels (voir à l'adresse suivante : [www.who.int/medicines](http://www.who.int/medicines))

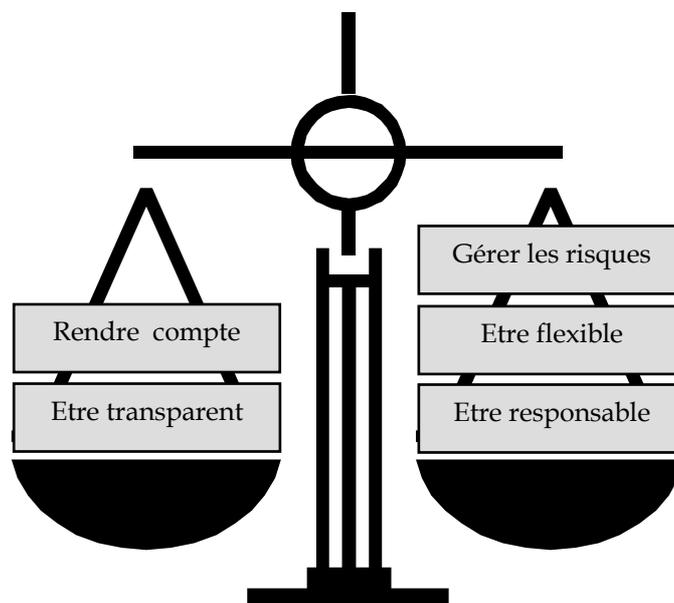
Chaque ARP doit définir et publier ses propres normes en termes de gouvernance. Les BPG d' ne ARP peuvent inclure les éléments suivants :

- Une définition de sa mission en tant qu'organisation, de ses perspectives (sa vision) et de ses activités ;
- Des mécanismes pour garantir son impartialité, sa neutralité et son indépendance ;
- Un mécanisme pour rendre compte de l'exercice par l'ARP de ses responsabilités devant sa tutelle ou devant l'Etat ;
- La définition de ses objectifs ainsi que des moyens pour mesurer leur réalisation ;
- Des mécanismes garantissant la transparence de son fonctionnement pour les demandeurs, les professionnels de santé et le public ;
- Un engagement de traiter de manière équitable tous les dossiers ;
- Une durée raisonnable de l'évaluation sans compromettre la qualité des prestations fournies ;
- Un traitement rapide des dossiers de demande des médicaments orphelins et de ceux qui présentent un intérêt évident pour la santé publique ;
- La mise en place de mécanismes d'appels de ses décisions et de traitement des réclamations ;
- L'assurance que le personnel est :
  - o compétent, et
  - o bénéficiaire des moyens nécessaires pour réaliser son travail, et
  - o recruté grâce à un mécanisme transparent et neutre, et
  - o intègre.
- La mise en œuvre d'un programme de développement des ressources humaines ;
- L'accès aux connaissances scientifiques et techniques pour la réalisation de ses activités ;
- L'accès de la population à une information correcte et appropriée sur les médicaments ;
- La mise en place d'un système de management de la qualité.

Toutes ces composantes des BPG sont intimement liées et peuvent dans certains cas se chevaucher.

L'organisation des ARP est sans cesse en évolution pour faire face éventuellement à de nouvelles perspectives ou à de nouveaux risques. Des méthodes modernes de gestion sont de plus en plus utilisées en donnant de plus en plus de souplesse mais également de responsabilités aux cadres et au personnel à tous les niveaux de leur organisation. Cette stratégie doit cependant être contrebalancée par d'autres mécanismes qui permettent de garantir que ces pouvoirs élargis sont utilisés à bon escient comme par exemple des obligations de *transparence* et de *rendre compte dans l'exercice de ses responsabilités*. (voir Figure 1 sur La balance réglementaire).

**Figure 1 La balance réglementaire**



## 2.1. Définition de la mission, des perspectives et des activités

La mission et les activités de l'ARP sont normalement définies par la loi, sans toujours utiliser les vocables « mission » ou « activités ». L'ensemble du personnel doit partager les mêmes valeurs et procéder chaque fois que possible de manière collégiale. Ces valeurs peuvent être d'ordre culturel et éthique, et se reflètent généralement à travers la conduite et les compétences des cadres et des employés.

La vision de l'organisation matérialise la mise en œuvre de ces valeurs à un moment donné. Elle peut être modifiée, après un certain temps, pour prendre en compte les changements culturels, les changements du profil du personnel ou d'autres facteurs.

## 2.2. Responsabilité de l'autorité

Le terme "responsabilité" veut dire être responsable de ses actes devant quelqu'un, un groupe ou le public. Les individus tout comme les organisations doivent être tenus pour responsables des conséquences de leurs actes. Il existe des liens entre la responsabilité et la transparence.

L'ARP dispose souvent d'un éventail très large de pouvoirs pour mener à bien ses missions et pour réaliser les activités qui lui ont été déléguées. Elle peut par exemple donner ou retirer un droit ou une autorisation, retirer un produit du marché, suspendre une activité, etc. Ses pouvoirs sont la plupart du temps très encadrés par la législation, qui définit leur mise en œuvre.

Cependant, l'attribution de tels pouvoirs doit toujours être accompagnée de mécanismes permettant de garantir qu'ils sont utilisés à bon escient notamment en responsabilisant l'ARP sur les conséquences de ses actes et en l'obligeant à rendre compte de ses activités.

Une ARP est habituellement responsable devant sa tutelle, un décideur comme le Ministre de la Santé, ou un autre organisme comme le Parlement. Mais comme la raison d'être d'une autorité est de promouvoir et de protéger la santé publique, elle est aussi responsable devant le public.

A cause des aspects commerciaux du médicament, les laboratoires pharmaceutiques et les représentants de leurs intérêts sont amenés à exercer des pressions sur l'ARP à tous les niveaux de son organisation. Ces pressions vont générer des tensions et sont susceptibles d'influer sur le bon exercice de ses pouvoirs. C'est pourquoi, il est important de veiller à la mise en place des mécanismes permettant de rendre compte de ces responsabilités.

Au nombre des mécanismes, on évoquera :

- La nécessité de fournir périodiquement des rapports publics de ces activités (chaque année par exemple) ;
- L'établissement de procédures opératoires pour les différentes activités et notamment pour décrire les processus décisionnels et l'élaboration des lignes directrices ;
- Une législation autorisant les appels contre les décisions de l'ARP ;
- Une procédure de réclamation contre les actions de l'ARP et la conduite de son personnel ;
- Un code de conduite décrivant l'attitude attendue du personnel de l'ARP ;
- Des présentations régulières de l'activité de l'ARP réalisées par des cadres supérieurs aux autorités de tutelle ;
- Des mécanismes formels de consultations d'experts indépendants ;
- Des consultations des partenaires sur les nouvelles lignes directrices et les nouvelles orientations de l'ARP.

La mise en place de tous ces mécanismes peut s'avérer onéreuse, consommatrice de temps et d'énergie aussi il n'est pas nécessaire de mettre en place tous ces mécanismes dès la création de l'ARP. Tout dépendra du contexte local. Cependant les mécanismes retenus devront être établis et reconnus par l'autorité de tutelle et par l'ARP qui les mettra en œuvre.

### Comment évaluer les performances d'une autorité ?

Idéalement, on devrait juger des performances d'une ARP par son impact sur la santé publique, mais ce critère est très difficilement mesurable. En conséquence, on abordera tout d'abord l'évaluation des performances d'une ARP en établissant des statistiques d'activités opérationnelles aisément mesurables.

Voici quelques exemples d'indicateurs d'activités pour les principales fonctions :

- **Attribution des AMM**
  - Le nombre de demandes évaluées, par catégorie de médicament (prescription, médication familiale, etc...).
- **Inspection**
  - Le nombre d'inspections réalisés, dans le pays et à l'étranger et leur type (BPF, BPL, etc.).

- **Contrôle de la qualité**
  - Le nombre d'échantillons envoyés au laboratoire de contrôle de la qualité, le nombre d'échantillons analysés.
- **Vigilance**
  - Le nombre d'effets indésirables rapportés et traités ;
  - Le nombre de réclamations reçues sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament dûment autorisé.
- **Bonnes pratiques de gouvernance**
  - Le nombre de réclamations justifiées par an au sujet des activités de l' ARP ;
  - Le nombre de formations dispensées en rapport avec les activités exercées par l'ARP (BPF, enregistrement, usage rationnel du médicament).

D'autres indicateurs peuvent être élaborés en termes de délai comme par exemple :

- **Attribution des AMM**
  - Le délai d'exécution de la recevabilité d'un dossier de demande d'AMM ;
  - Le délai d'exécution pour l'attribution d'une AMM, par catégorie (prescription, médication familiale, etc....) ;
  - Le délai entre l'attribution de l'AMM et la publication des informations sur le médicament afin de contribuer à l'usage rationnel du médicament.
- **Inspection**
  - Le délai moyen entre deux inspections de chaque site de fabrication ;
  - Le délai moyen de réinspection d'un site qui aura fait l'objet d'un rapport d'inspection négatif.
- **Contrôle de la qualité**
  - Le délai moyen pour tester un échantillon.
- **Vigilance**
  - Le délai moyen pour la rédaction d'un rapport sur un effet indésirable.

A partir de ces indicateurs d'activités, des indicateurs de performance peuvent être établis soit en les rapportant aux objectifs établis par l'ARP, soit en se basant sur la proportion de cas où certains critères sont satisfaits :

- la proportion de demandes jugées recevables dans le délai fixé par la réglementation (par exemple de trente jours) sur les six derniers mois ;
- le délai moyen entre deux inspections de routine, inférieur ou égal aux deux ans prévues par la réglementation pour toutes les inspections réalisées l'année précédente.

Dans tous les cas, les objectifs de performance doivent être :

- Raisonnable et réalisables dans le cadre des moyens disponibles ;
- Significatifs et utiles selon le cadre de la vision, de la mission et des responsabilités de l'ARP.

Les délais tels que mentionnés dans les objectifs ne doivent pas être trop longs mais doivent cependant garantir la qualité des travaux réalisés par l'ARP mais surtout la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments commercialisés.

## 2.3. Transparence

De nombreux pays considèrent que les malades et les professionnels de la santé ont des *droits* en tant que consommateurs, dispensateurs ou prescripteurs à recevoir une information scientifiquement établie, pertinente et complète sur les médicaments enregistrés dans le pays. Ces exigences peuvent également s'appliquer au mode de fonctionnement des organisations qui décident de ces informations.

Ainsi la transparence peut être considérée comme une stratégie proactive de communication mise en œuvre par une organisation vis-à-vis de l'ensemble de ses partenaires pour afficher le respect de ses objectifs, de ses engagements ou des exigences qui s'appliquent à elle. Cela sous-entend pour une ARP par exemple d'élaborer une stratégie afin d'identifier ses partenaires (industrie, public, tutelle), leurs attentes (homogénéité des pratiques, respect des délais, informations pertinentes sur les produits) de définir les éléments de réponse adaptés à ces besoins (procédures opératoires, suivi d'indicateurs, gestion des compétences et de mettre en œuvre les outils de cette communication (site Internet, plan de communication, publication au journal officiel).

### 2.3.1. Avantages de la transparence

Les avantages de la transparence sont :

- L'établissement de relations de confiance entre l'ARP, ses partenaires, sa tutelle et le public ;
- Un gain de temps pour les demandeurs et les ARP qui n'ont pas à clarifier leurs attitudes et leurs positions ;
- Une communication facilitée entre chaque partie dès le point de départ des discussions ;
- La terminologie étant définie dans les documents ou les lignes directrices ; les uns et les autres utilisent les mêmes termes pour dire les mêmes choses ;
- Les procédures sont établies et toute dérogation aux règles préétablies doit alors être justifiée et argumentée.

La mise en œuvre de la transparence, permet également de communiquer les raisons justifiant toutes les décisions positives et négatives prises. Cela sous-entend que toutes les demandes rejetées ou non doivent être justifiées au regard des éléments du dossier de demande d'AMM.

### 2.3.2. Transparence et confidentialité

Lors de l'élaboration de certains documents, la circulation peut être restreinte à certains partenaires, par exemple pendant la préparation d'une ligne directrice. Par contre la majorité des documents finaux doit être disponible pour le personnel de l'ARP, l'industrie pharmaceutique, le Parlement et la population en général, notamment ceux relatifs aux lignes directrices et à la gestion de l'organisation.

L'ARP doit également satisfaire, dans certains cas, à d'autres exigences de confidentialité des informations détenues comme par exemple certains procédés de synthèse ou des données individuelles de patients.

### **2.3.3. La mise en œuvre de cette politique de transparence**

La mise en place d'une politique de transparence implique principalement la publication ou la mise à disposition des partenaires des documents suivants :

- La législation, les lignes directrices, les guides de travail, les documents pour déposer les demandes, les procédures opératoires standardisées, les décisions, etc. ;
- Les données requises pour enregistrer, leur format pour l'évaluation, et tous autres rapports ;
- L'argumentaire des décisions réglementaires (récentes ou archivées) ainsi que les différentes étapes du processus décisionnel ;
- Les conditions de dépôt d'un appel ou d'une réclamation ;
- Les rapports d'activités ;
- Les procédures de recrutement du personnel, ainsi que les annonces publiques de vacances de poste et les critères de recrutement ;
- Les modalités de gestion et les déclarations relatives aux conflits d'intérêts des experts internes ou externes ;
- Les comptes-rendus des réunions des comités d'experts ;
- Les codes de déontologie ou d'éthique suivis par les experts internes ou externes ;
- Les statistiques, relatives à la mesure des performances de l'ARP (voir le point précédent pour des exemples).

### **2.3.4. Transparence et outils de communication**

Un site Internet constitue un outil de communication adéquate pour la mise en œuvre des principes de transparence au sein d'une ARP. Ce site doit permettre d'accéder aux informations mentionnées ci-dessus. Dans le but de limiter ses coûts, une ARP aux moyens plus limités pourra décider dans un premier temps de restreindre ses actions de communication en publiant par exemple sur Internet ses lignes directrices.

L'ARP doit cependant envisager de mettre en œuvre d'autres types de médias adaptés en fonction des actions de communication envisagées et des destinataires de l'information. Par exemple, l'ARP peut décider de l'organisation de séances publiques ou de journées porte ouverte pour mieux faire comprendre son organisation et son mode de fonctionnement au public.

## **2.4. Equité et impartialité**

Dans le domaine public, il est important que chaque administré et que chaque organisation soit traité de manière équitable et impartiale sur la base des critères établis. Ainsi le personnel de l'ARP ne doit pas agir en faveur ou contre les intérêts de qui que ce soit, par rapport à un tiers dans des circonstances semblables.

Si la législation de l'Etat impose une différence de traitement, par exemple local contre international, ce doit être un sujet qui a été débattu et décidé en public et les fonctionnaires devront s'y conformer. Mais ces fonctionnaires ne doivent pas s'autoriser à ajouter d'autres distinctions entre les individus ou les entreprises avec qui ils travaillent. (voir également Chapitre 2.6.3. sur le code de conduite du personnel).

## 2.5. Appels et réclamations

Des procédures formelles d'appel des décisions prises par l'ARP doivent être inscrites dans la législation. Les modalités de leur mise en œuvre ainsi que les détails de leur traitement peuvent être décrits dans les lignes directrices/procédures opératoires établies par l'ARP et remis aux demandeurs ou disponibles sur le site Internet s'il existe.

Un mécanisme de réclamation ou de recours gracieux peut être également instauré par l'ARP et décrit dans les lignes directrices ad hoc. C'est très souvent efficace et cela permet d'éviter d'engager des procédures légales au contentieux, habituellement coûteuses et longues. Il peut être nécessaire et utile d'envisager la tenue de réunions entre l'ARP et les demandeurs où seront débattues les raisons du désaccord avant d'engager une procédure formelle. Ces réunions doivent cependant suivre des procédures rigoureuses décrivant notamment la définition des objectifs des réunions, l'enregistrement du contenu des discussions ainsi que des résultats obtenus.

## 2.6. Personnel

Le personnel est la ressource la plus importante d'une ARP. Les qualifications des membres du personnel, leurs compétences et leur nombre sont les déterminants de l'efficacité et de l'efficience de l'autorité. D'une manière générale l'ARP devrait identifier les fonctions clés au sein de son organisation en fonction d'un certain nombre de critères comme le niveau hiérarchique, les responsabilités à assumer, l'autonomie nécessaire, etc. Pour chaque poste clés, l'ARP devrait établir le niveau de qualification initiale reçue, la formation professionnelle ou continue requise ainsi que la durée de l'expérience nécessaire. La gestion des ressources humaines mise en place au sein de l'ARP devra mettre en adéquation ses besoins théoriques avec les compétences apportées par le personnel.

### 2.6.1. Compétences

Chaque membre du personnel doit avoir la qualification initiale, la formation et l'expérience en rapport avec les fonctions qu'il exerce et ses responsabilités.

Dans le cadre de l'évaluation des médicaments multisources, les décisions relatives à la qualité, à l'équivalence thérapeutique et l'information sur le produit, doivent être prises par des personnes ayant la connaissance et l'expérience du sujet. Les évaluations doivent être réalisées par des personnes compétentes dans leurs domaines d'intervention comme par exemple :

- le contrôle des aspects relatifs à la qualité du médicament est du ressort de personnes qualifiées en pharmacie et en chimie ;
- l'évaluation de l'information sur un produit requiert des compétences en sécurité du médicament et en épidémiologie ;
- l'évaluation des données d'équivalences thérapeutiques demande de la part du personnel une expérience pratique en biopharmacie ou en pharmacocinétique.

Il est souhaitable que les évaluateurs en ces matières soient diplômés en pharmacie, chimie, biologie, pharmacie clinique, médecine ou dans des disciplines similaires, avec une expérience pratique d'une de ces disciplines au moins.

En fonction des compétences de son personnel propre, l'ARP peut être amenée à faire appel à des experts externes.

Le personnel de l'ARP doit être en mesure de comprendre les informations qu'il détient et manipule comme par exemple les conclusions du comité des experts (voir plus loin « comité des experts »), d'exploiter les informations fournies par l'OMS ou par une autre ARP sur les questions de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité.

Certains membres de son personnel doivent avoir la capacité de relever de possibles infractions aux lois et règlements et si nécessaire, d'initier une action en justice en collaboration avec des juristes qualifiés. La connaissance des procédures légales locales, voir internationales, est essentielle. Il n'est pas indispensable que l'ARP emploie en son sein un juriste à plein temps, mais elle doit pouvoir bénéficier en temps utile d'avis compétents en la matière.

Toute ARP a besoin également d'un personnel administratif compétent et en nombre suffisant. Les experts médicaux et scientifiques doivent être assistés d'un nombre adéquat d'employés administratifs, y compris des spécialistes en informatique ou avoir la possibilité de recourir à leur service.

### **2.6.2. Effectif**

Le nombre de personnes à employer pour les activités d'AMM sera fonction des responsabilités et de la charge de travail. Les facteurs majeurs déterminant le nombre de personnes tiendront compte des éléments suivants :

- La reconnaissance de décisions, de rapports, venant d'une autorité située dans un autre pays ;
- L'existence d'une production locale (site de fabrication et médicaments fabriqués) qui ne peut faire l'objet d'une évaluation par une autorité étrangère ;
- Le nombre et le type de demandes d'autorisation de produits et d'établissement à évaluer.

De plus, en l'absence d'une liste des médicaments déjà commercialisés, il faudra prévoir des moyens pour faire un premier inventaire (voir Chapitre 1.6 sur ce sujet).

### **2.6.3. Code de conduite du personnel**

Le contenu d'un code de déontologie et/ou d'éthique au sein d'une ARP devrait aborder les domaines suivants :

- La gestion de cadeaux provenant de sources extérieures

Des dispositions devraient interdire à un agent public de solliciter ou d'accepter quelque cadeau que ce soit de la part d'une source extérieure ou qui lui est remis en raison du poste qu'il occupe.

- La gestion des conflits d'intérêts d'ordre financier

Des dispositions devraient interdire à un agent de participer en qualité de membre du personnel d'une autorité officielle à toute activité ou affaire dans laquelle, à sa connaissance, il possède des intérêts ou a un lien avec toute personne dont les intérêts sont liés aux siens et qui elle-même, possède des intérêts, si une telle activité ou affaire a un impact direct et prévisible sur ces intérêts.

- La gestion de l'impartialité et l'indépendance dans l'exercice de fonctions officielles

Des dispositions doivent éviter à un agent public de collaborer à une affaire ou à un projet particulier alors qu'il sait qu'une telle affaire ou projet aura vraisemblablement un impact sur les intérêts financiers d'un membre de son foyer.

- La gestion des abus de pouvoir ou de position

Des dispositions doivent traitées de l'utilisation à des fins de profit personnel d'une charge publique ; de l'utilisation d'informations de nature non publiques ; de l'utilisation de la propriété de l'État, et de l'utilisation du temps de travail.

- La gestion des activités extérieures

Des dispositions doivent préciser les conditions d'emploi de l'agent à l'extérieur de son administration, à des activités extérieures rémunérées ou non.

D'autres dispositions doivent être envisagées concernant la proportionnalité, l'objectivité ou la légitimité des décisions mais également la courtoisie, l'équité et l'absence de discrimination.

Certains Etats possèdent des codes de conduite de la fonction publique, alors que d'autres ont des codes spécifiques à certaines ARP. Il existe de nombreux sites Internet où l'on peut trouver des informations (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Quelques exemples de codes de conduite**

|   |   |
|---|---|
| <a href="http://www.icac.nsw.gov.au">www.icac.nsw.gov.au</a>                | Independent Commission Against Corruption, Sydney, NSW, Australia                           |
| <a href="http://www.usoge.gov">www.usoge.gov</a>                            | US Office of Government Ethics, Washington, D.C., USA                                       |
| <a href="http://www.oecd.org/gov/ethics">http://www.oecd.org/gov/ethics</a> | Lignes directrices et recommandations de l'OCDE relatifs à l'éthique dans le service public |
| <a href="http://www.emea.europa.eu">www.emea.europa.eu</a>                  | Agence européenne du médicament EMEA Code of Conduct  |
| <a href="http://www.afssaps.sante.fr">www.afssaps.sante.fr</a>              | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé                                |
| <a href="http://www.oecd.org">www.oecd.org</a>                              | Organisation de la Coopération et du Développement Economique                               |
| <a href="http://www.cdm.gouv.qc.ca">www.cdm.gouv.qc.ca</a>                  | Conseil du médicament, Québec, Canada   |

#### 2.6.4. Formation professionnelle et continue

Il est très rare qu'au sein d'une ARP les besoins théoriques en termes de qualification initiale, de formation et d'expérience, pour exercer les missions déléguées, soient entièrement satisfaits. C'est pourquoi l'ARP doit définir et mettre en place un plan de formation permettant de compléter ses besoins comme par exemple :

- l'acquisition de nouvelles qualifications initiales dans des formations universitaires,
- la spécialisation dans des formations continues spécialisées ou des séminaires,
- l'acquisition d'expérience professionnelle complémentaire au sein d'autres ARP.

Les compétences scientifiques doivent être mises à jour continuellement au regard de l'évolution rapide de l'état de l'art. Dans la mesure du possible, l'ARP doit être au fait des découvertes de nouveaux médicaments et de leur développement, y compris de nouvelles façons de formuler, de contrôler ou d'utiliser des médicaments déjà présents sur le marché. Il

apparaît alors important de permettre au personnel concerné de suivre des stages ou des formations continues et de l'encourager à y participer. L'OMS peut être consultée pour obtenir des informations sur ces formations.

Le personnel ayant une spécialisation autre (informatique par exemple ou emploi de bureau) doit aussi être encouragé à suivre des formations adaptées à son activité au sein de l'ARP.

L'ARP doit considérer la formation comme un élément de motivation et de stabilité du personnel.

### **2.6.5. Modalités de recrutement**

L'ARP doit décrire dans des procédures opérationnelles les modalités de recrutement et d'engagement de son personnel. Les profils des postes recherchés et les vacances de poste seront publiés largement pour pouvoir sélectionner les meilleurs candidats. Ces informations doivent être publiées conformément à la politique de transparence mise en place au sein de l'ARP.

### **2.6.6. Accès aux sources d'information**

Les évaluateurs et les autres cadres de l'ARP doivent avoir accès aux sources d'informations pertinentes. Cela comprend aussi bien les sources bibliographiques que l'accès à des banques de données (voir quelques exemples dans le Tableau 3) Toute autorité se doit de maintenir une bibliothèque à laquelle son personnel puisse se reporter quotidiennement.

**Tableau 3 : Quelques exemples de sources d'informations**

| URL   | Description  |
|---|--|
| <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>  | National Library of Medicine, USA  |
| <a href="http://www.library.nhs.uk/">http://www.library.nhs.uk/</a><br><a href="http://libraries.nelh.nhs.uk/guidelinesFinder/">http://libraries.nelh.nhs.uk/guidelines Finder/</a> | National Electronic Library for Health, National Health Service, UK                                      |
| <a href="http://www.bnf.org/bnf/">www.bnf.org/bnf/</a>  | British National Formulary   |
| <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>  | National Institutes of Health, USA   |
| <a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a>  | National Guideline Clearinghouse. A public resource for evidence-based clinical practice guidelines, USA |
| <a href="http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/index.html">http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/index.html</a>   | Independent journal about evidence-based healthcare, written by Oxford scientists, UK                    |
| <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>   | National Institute for Clinical Excellence, National Health Service, UK                                  |
| <a href="http://www.cbip.be/">http://www.cbip.be/</a>   | Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique   |
| <a href="http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/inputsietes.asp">http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/inputsietes.asp</a>   | Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud, Universitat Autònoma de Barcelona, España        |
| <a href="http://afssaps.sante.fr/">http://afssaps.sante.fr/</a>   | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé   |
| <a href="http://www.emea.europa.eu/">http://www.emea.europa.eu/</a>   | Agence européenne du médicament  |
| <a href="http://ec.europa.eu/enterprise/pharm">http://ec.europa.eu/enterprise/pharm</a>   | Commission européenne, Entreprises et  |

|   |   |
|---|---|
| <a href="#">aceuticals/index_en.htm</a>   | industrie, Produits pharmaceutiques   |
| <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a><br><a href="http://www.fda.gov/medwatch/">http://www.fda.gov/medwatch/</a>    | US Food and Drug Administration   |
| <a href="http://www.bmlweb.org/consensus.html">http://www.bmlweb.org/consensus.html</a>   | Conférences de Consensus ou Recommandations pour la pratique clinique, Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier, Le Mans, France |
| <a href="http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp">http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp</a> | Clinical Evidence, British Medical Journal Publishing Group   |
| <a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html</a>           | Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of Physicians of Edinburgh   |
| <a href="http://www.prescrire.org">www.prescrire.org</a>  | La Revue Prescrire, Paris   |
| <a href="http://www.cdm.gouv.qc.ca">www.cdm.gouv.qc.ca</a>  | Conseil du médicament, Québec   |
| <a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>   | Haute Autorité de Santé, France   |
| <a href="http://www.agence-biomedecine.fr">www.agence-biomedecine.fr</a>  | Agence de Biomédecine, France   |
| <a href="http://www.irdes.fr">www.irdes.fr</a>  | Institut de Recherche et de documentation en économie de la santé, France   |
| <a href="http://www.invs.sante.fr/">http://www.invs.sante.fr/</a>   | Institut de Veille Sanitaire, France  |
| <a href="http://www.inserm.fr">www.inserm.fr</a>  | Institut National de la Recherche médicale, France  |
| <a href="http://www.e-cancer.fr">www.e-cancer.fr</a>  | Institut National du cancer   |
| <a href="http://www.ensp.fr">www.ensp.fr</a>  | Ecole Nationale de la Santé Publique, France  |
| <a href="http://www.cnrs.fr">www.cnrs.fr</a>  | Centre National de la Recherche scientifique  |
| <a href="http://www.dpm.tn/">http://www.dpm.tn/</a>   | Direction de la pharmacie et du médicament, Ministère de la Santé, Tunisie  |
| <a href="http://www.dirpharma.org/">http://www.dirpharma.org/</a>   | Direction de la pharmacie et du médicament, Ministère de la Santé, Mali   |

### 2.6.7. La “culture” réglementaire

L'ARP doit veiller à développer parmi son personnel une culture et une attitude à penser librement, impartialement et en le rendant fier de son travail. Chacun, dans l'organisation, doit être poussé par le désir de rendre disponible au public des médicaments de qualité, sûrs et efficaces, et qui puissent être utilisés rationnellement. Chacun à quelque niveau que ce soit, doit être persuadé que toute faveur reçue de l'extérieur nuit à la réputation de son organisation comme à de l'ensemble du personnel.



### **3. Organisation, gestion et aspects opérationnels**

#### **3.1. Orientations générales en matière d'enregistrement**

Au-delà des lois et des règlements applicables en matière de délivrance des AMM des médicaments, l'ARP sera amenée dans la plupart des pays à documenter sa politique en matière d'évaluation des demandes fournies par les industriels. Cette politique devra comprendre notamment les orientations choisies par l'ARP en matière d'évaluation, ses positions de principe sur tel ou tel sujet et éventuellement ses interprétations. L'avantage de ces documents de "principe" est de faciliter la tâche lors des évaluations. Les publications spécifieront par exemple les cas où:

- Des données spécifiques sont nécessaires (bioéquivalence par exemple) ;
- Si et dans quels cas le rapport d'évaluation d'une autre ARP peut être utilisé ;
- Quelles associations à doses fixes sont considérées comme rationnelles, sûres et efficaces.

L'évaluation des demandes d'AMM d'un nouveau médicament doit être d'une durée raisonnable. Quel que soit le type de produit, l'ARP doit conserver un équilibre entre (1) garantir qu'un produit est sûr, efficace et de qualité et (2) ne pas retarder la mise sur le marché et la mise à disposition pour les patients. Une mise sur le marché aussi rapide que possible des médicaments innovants comme multisources, est bénéfique pour l'intérêt des malades

Il est recommandé que les ARP publient leurs délais d'évaluation comme un élément de leur transparence (voir Chapitre 2.3 sur ce sujet).

#### **3.2. La mise en place d'un système de management de la qualité**

##### **3.2.1. Aspects généraux**

Certaines ARP, bien que disposant de ressources limitées, ont décidé de mettre en place au sein de leur organisation, un système destiné à maîtriser l'ensemble de leurs processus réglementaires ainsi que leur mode de fonctionnement sous la forme d'un système de management de la qualité (SMQ).

L'OMS a décrit la mise en place de système de management de la qualité (SMQ) dans plusieurs lignes directrices notamment pour l'inspection réglementaire et pour les laboratoires de contrôle de la qualité des médicaments. Il est cependant recommandé de procéder dans la mesure du possible à la mise en place d'un tel système pour l'ensemble des activités exercées par l'ARP, plutôt que d'avoir à maîtriser les relations entre plusieurs systèmes.

Les exigences générales à satisfaire pour établir et mettre en œuvre un SMQ basé sur la série des normes ISO 9000 sont les suivantes :

- a) Identifier les processus nécessaires au système de management de la qualité et leur application dans tout l'organisme ;

- b) Déterminer la séquence et l'interaction de ces processus ;
- c) Déterminer les critères et les méthodes nécessaires pour assurer l'efficacité du fonctionnement et de la maîtrise de ces processus ;
- d) Assurer la disponibilité des ressources et des informations nécessaires au fonctionnement et à la surveillance de ces processus ;
- e) Surveiller, mesurer et analyser ces processus ;
- f) Mettre en œuvre les actions nécessaires pour obtenir les résultats planifiés et l'amélioration continue de ces processus.

Le lecteur trouvera ci-dessous un exemple des étapes qui peuvent être mises en œuvre pour initier la mise en place d'un tel système de management de la qualité :

- La direction de l'ARP doit prendre une décision ferme de mettre en place un SMQ dans son organisation conformément à une norme préétablie.
- Cet engagement doit être formalisé et communiqué à l'ensemble du personnel.
- La direction doit allouer les ressources humaines, financières et scientifiques pour mettre en œuvre la décision précédente.
  - a. Mettre à disposition des ressources humaines supplémentaires,
  - b. Libérer le temps nécessaires pour le personnel clé,
  - c. Mettre en œuvre les ressources financières pour les besoins de formation, de documentation ou d'audits.
- Un comité de pilotage doit être désigné et comprendre au minimum un membre du personnel junior et un employé senior de chaque département /direction de l'ARP. Un des membres de ce groupe doit être désigné en tant que représentant de la direction pour coordonner toutes les activités relatives à la mise en œuvre de ce projet.
- Un plan de formation pour le personnel de l'ARP doit être élaboré.
  - a. Sensibilisation de l'ensemble du personnel aux principes du SMQ,
  - b. Formation à la documentation du SMQ pour le personnel d'encadrement,
  - c. Formation aux techniques d'audits internes pour le comité de pilotage.
- Le plan de formation doit être mis en œuvre progressivement par l'ARP sous forme de séminaire de formation au sein de l'organisme ou à l'extérieur en fonction des types de formation précités et en premier lieu sur les sujets suivants :
  - a. Sensibilisation du personnel,
  - b. Formation à la documentation.
- Les activités réalisées au sein de l'ARP doivent être revues en les comparant aux exigences de la norme choisie. (Analyse des écarts à la norme).
- La politique qualité (grandes lignes) et les objectifs qualité (fonctionnel, par département) doivent être arrêtés.
- Les procédures requises par la norme choisie doivent être précisées.
- Les autres documents qualité comme les logigrammes des procédés, les instructions de travail nécessaires pour la bonne conduite des opérations doivent être établis et le manuel qualité doit être complété.

- 
- Le SMQ doit être mis en œuvre sur la base des documents établis à partir d'une date donnée.
  - La formation des auditeurs qualité doit être mise en œuvre pour au moins 3 ou 4 membres du comité de pilotage. L'ARP doit également développer ses propres capacités d'autoévaluation.
  - Un premier audit qualité du système mis en place doit être effectué. (Environ 30 à 40 jours après la date de mise en œuvre).
  - Une première revue de direction du SMQ doit être conduite dans les six mois qui suivent la mise en place initiale du SMQ.

La mise en place d'un système de management de la qualité au sein d'une ARP présente de nombreux particularismes et spécificités en particulier lors qu'il s'agit des aspects suivants :

- La définition des "clients" de l'autorité ;
- La définition des produits ou des services de l'ARP ;
- Les exigences légales qui s'appliquent à ces produits, ces processus et ces activités ;
- Les exigences relatives à la conception des produits ou des services de l'ARP ;
- Les interactions des processus de l'ARP avec les processus d'autres institutions ou organismes (Ministère de la santé, autres services de l'Etat) ;
- La gestion des ressources.

Dans l'exemple de la définition du client, les lignes directrices mentionnent également le terme de partie intéressée qui est plus adéquate pour une autorité. Voici quelques exemples pour une ARP :

- Les patients ;
- Les associations de patients qui peuvent représenter des intérêts particuliers ;
- Les industriels, les distributeurs et grossistes répartiteurs ;
- Les associations d'industriels ;
- Les prescripteurs, dispensateurs ou personnes habilités à ;
- La tutelle de l'ARP ou le Ministère de la santé ;
- Les sociétés savantes ;
- Les centrales d'achats ;
- Les universités.

### **3.2.2. Maîtrise des processus et procédures administratives**

L'ARP doit documenter sous la forme de procédures administratives les différentes étapes des procédés suivis pour finalement établir la décision de délivrance d'une AMM. La formalisation des processus a de nombreux avantages et notamment donne la capacité de l'autorité de garantir la reproductibilité de ces méthodes, d'éviter et de prévenir les erreurs ou les omissions. Par exemple, le contenu d'un dossier, la correspondance établie dans le cadre de cette autorisation et les informations sur l'évaluation de ce dossier pourront être beaucoup mieux maîtrisés grâce à une procédure d'archivage et de la gestion claire de la documentation.

Chaque employé d'une ARP doit être formé à l'utilisation des procédures administratives qu'il est sensé appliquer, doit en détenir un exemplaire et comprendre quel est son rôle dans ces procédures.

L'avantage de ces procédures administratives est également perceptible pour les fabricants et l'industrie pharmaceutique en général car elle comprend mieux le fonctionnement de l'ARP et notamment comment soumettre les demandes, qui contacter en cas de questions ou comment répondre à une correspondance.

### **3.2.3. Maîtrise de la documentation**

La gestion des procédures administratives comme de l'ensemble de la documentation de l'ARP doit suivre des dispositions préétablies et documentées. Ces règles doivent détailler également les procédures pour archiver l'ensemble de la documentation manipulée.

#### **Les principes de base pour posséder de bonnes procédures**

Une procédure documentée doit être établie pour définir les règles d'élaboration et de gestion de toutes les procédures de l'organisation. A ce titre, son élaboration nécessite un consensus entre tous ceux qui participent à la rédaction.

Cette procédure doit prévoir notamment :

- L'approbation des documents quant à leur adéquation avant diffusion ;
- La révision, la mise à jour si nécessaire et la création de nouveaux documents ;
- La garantie que les modifications et le statut de la version en vigueur sont identifiés ;
- L'assurance que les documents restent lisibles et facilement identifiables ;
- La certitude que les documents sont disponibles auprès des destinataires ;
- L'identification des documents d'origine extérieure et la maîtrise de leur diffusion ;
- L'empêchement de toute utilisation non intentionnelle de documents périmés et, s'ils sont conservés dans un but quelconque, une procédure d'identification adéquate.

Ces règles ne doivent pas être pensées et rédigées par la seule fonction chargée de la qualité au sein de l'ARP. Consacrées à toute l'entreprise, elles en reflètent le savoir faire. Elles sont de la responsabilité des chefs de service et de leurs subordonnés. Il importe beaucoup que le personnel s'implique dans la rédaction : en participant à leur élaboration ou en étant sollicité au stade du projet (avant officialisation). Les procédures doivent être courtes et compréhensibles. Elles doivent être disponibles et connues par le personnel directement concerné et facilement accessibles pour les autres. La mise en œuvre d'une procédure dans un service et la surveillance de cette mise en œuvre incombent au responsable de service. Seul l'exemplaire à jour doit être disponible sur le lieu de travail : le bon document au bon endroit.

#### **Le Canevas type d'une procédure**

Une procédure doit comprendre au minimum les paragraphes suivants :

- **Objet** : but de la procédure, on peut également justifier cette procédure ;
- **Domaine d'application** : où, quand, sur quoi l'objet de la procédure s'applique ;
- **Equipements et documents associés** : éléments auxquels il est fait appel pour le processus décrit (matériels, modes opératoires, procédures, logiciels..) ;
- **Références** : normes internes ou externes régissant la procédure ;
- **Définitions** : les termes spécifiques utilisés dans la procédure sont explicités afin de faciliter compréhension et communauté de langage ;
- **Contenu** : qui, fait quoi, comment, etc. ;
- **Annexes** : pièces à joindre à un document à titre informatif.

---

## Les principales étapes suivies pour élaborer les procédures

Les principales étapes à suivre dans l'élaboration d'une procédure doivent être les suivantes :

- Détermination de l'étendue de la procédure ;
- Détermination des différents acteurs intervenant dans la procédure, pour consultation et concertation ;
- Entretiens individuels sur la façon dont sont élaborées les activités relatives à la procédure ;
- Elaboration d'une première ébauche du diagramme de cheminement du processus ;
- Soumission du diagramme auprès des personnes concernées ;
- Apport de modifications si nécessaire avec reprise du circuit préalable ;
- Rédaction de la procédure à partir du diagramme adopté ;
- Soumission de la procédure auprès des personnes concernées ;
- Apport de modifications si nécessaire avec reprise des étapes antérieures ;
- Remise de la procédure auprès de la direction pour approbation ;
- Test et expérimentation de la procédure ;
- Approbation par l'approbateur ;
- Implantation et mise à jour de la procédure.

### Faire vivre des procédures

Il est important que les procédures et les enregistrements de l'ARP évoluent lorsque nécessaire en fonction des changements de l'organisation, de l'évolution des techniques ou de l'état de l'art.

## 3.3. Le comité d'experts

### 3.3.1. Appel à l'expertise externe

Dans tous les pays, et même si l'ARP bénéficie de moyens importants, il y a de nombreux avantages à utiliser les ressources humaines disponibles localement dans les universités, les instituts de recherches, les centres hospitaliers universitaires et les centres de santé primaires. Habituellement l'ARP crée un comité d'experts qui se réunissent régulièrement et donnent leurs avis à cette autorité en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Parmi les critères de recrutement de ces experts on veillera à employer des personnalités d'un haut niveau de connaissances scientifiques, afin de faire en sorte que leurs avis soient bien reconnus par le personnel de soins, la communauté et l'Etat. La nature des sujets à étudier déterminera le profil des experts.

L'autorité doit veiller à avoir des experts au fait des derniers développements scientifiques et des praticiens compétents, surtout pour le contrôle de la qualité, la pratique de la médecine clinique, les essais cliniques, l'épidémiologie, et la conduite d'études de biodisponibilité ou de bioéquivalence. L'autorité doit envisager aussi la participation de pharmaciens qualifiés et expérimentés en distribution et de médecins de centre de santé à même de délivrer des avis pratiques.

Conformément aux recommandations énoncées dans le chapitre précédent sur les procédures, l'ARP doit établir et mettre en œuvre des procédures écrites pour décrire les

aspects relatifs à la sélection des experts externes membres de ces comités, à leur appel à candidature, à leur désignation et leur rémunération ainsi que leurs conditions de travail.

### **3.3.2. Termes de référence**

En pratique le rôle de ce comité varie d'une autorité à l'autre. Dans certains cas, l'ARP sollicitera leur avis en vue de délivrer les AMM des médicaments innovants. Mais dans d'autres cas, une ARP aux capacités plus limitées demandera l'avis du comité sur tout médicament interchangeable à évaluer, au moins tant qu'elle n'aura pas acquis suffisamment d'expérience pouvant servir de précédent et de guide pour le futur.

De même, une ARP peut demander au comité d'experts de définir des lignes directrices techniques de telle sorte que seules certaines demandes lui soient envoyées par la suite. En plus de donner un avis technique, le comité d'expert peut être constitué de telle façon qu'il donnera des informations actualisées sur la situation clinique locale, par exemple au sujet de la résistance microbienne ou la prévalence de certaines maladies. Le comité d'experts peut aussi se prononcer sur le caractère "essentiel" de certains médicaments dans le contexte local (voir Chapitre 1.7 sur la structure du marché pharmaceutique), mais il vaudrait mieux que cette activité soit réalisée par un comité différent, si les moyens le permettent.

La législation locale doit définir clairement le rôle du comité d'experts dans l'attribution de l'AMM et notamment si la décision relève de l'ARP, avec ou sans avis du comité, si l'avis est simplement consultatif ou si l'ARP devra justifier les cas où les avis ne sont pas suivis. Il est important que chaque partie soit informée des dispositions prévues par la loi. Des termes de référence plus précis peuvent décrire plus en détail les rôles et responsabilités de ce comité.

Les avis du comité d'experts doivent être justifiés au regard des éléments du dossier, des discussions et des conclusions. Ils doivent être également transparents.

### **3.3.3. Composition du comité et durée du mandat**

La composition du comité doit être formellement précisée par des textes réglementaires ou des lignes directrices internes. Les compositions varient en fonction des pays et notamment sur la répartition entre experts internes à l'autorité et experts externes, sur la présence d'observateurs provenant des ONG, de représentants de patients ou des tutelles.

Si le rôle du comité d'experts est de donner un avis en vue de l'AMM de nouveaux produits ou de modifications apportées à des AMM existantes, l'ARP devra être vigilante si des représentants des demandeurs d'AMM sont désignés au sein de ce même comité sur les risques de conflits d'intérêts. Dans certains cas, des représentants des demandeurs peuvent être désignés par certaines autorités en tant qu'observateur, tout en assurant la maîtrise des possibles conflits d'intérêt et en garantissant la confidentialité des débats.

L'ARP veillera également à ce que les experts soient désignés pour une durée déterminée, éventuellement renouvelable, de façon à renforcer la crédibilité, l'indépendance et l'efficacité de l'autorité. Dans tous les cas l'ARP devra veiller à privilégier la rotation des experts.

### **3.3.4. Gestion des conflits d'intérêts**

Dans le domaine du médicament, de potentiels conflits d'intérêts entre les activités d'expertise sollicitées par une ARP et celles réalisées pour un laboratoire pharmaceutique pour un même expert peuvent exister. Il ne s'agira donc pas pour une ARP de procéder

systématiquement à l'élimination de ces experts mais de veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'indépendance et à l'impartialité des discussions et des décisions.

Les membres du comité doivent, avant d'être recrutés, signer une déclaration par laquelle ils reconnaissent se soumettre aux dispositions qui gèrent les conflits d'intérêts et qui décrivent le code de conduite des experts. On trouvera, en Annexe 1, un modèle de déclaration à cet effet ainsi que des informations sur ce qui constitue un conflit d'intérêts. Ces dispositions sont d'ailleurs valables pour les experts externes comme pour le personnel de l'autorité. L'ARP devra veiller par la suite à ce que ces déclarations soient régulièrement mises à jour mais également vérifier dans le cadre des réunions du comité ou lors d'attribution de dossier pour des études spécifiques. Les déclarations d'intérêt devront être rendues publiques par l'ARP afin de satisfaire aux principes de transparence.

On notera dans le modèle proposé en annexe qu'il est prévu qu'un membre puisse déclarer se trouver en position de conflit d'intérêts sur un sujet donné seulement. L'ARP (ou son conseil de direction ou le président du comité) doit exclure cet expert des travaux relatifs à ce sujet, tout en le gardant comme membre pour tous les autres aspects. De telles déclarations doivent être enregistrées, par exemple dans les comptes-rendus des réunions du comité.

### **3.3.5. Indemnisation des experts**

L'ARP doit prévoir dans le cadre de son budget d'indemniser les membres du comité. Ce budget couvrira les frais de déplacements des membres du comité et ceux de logement si nécessaire. Cette compensation pour perte de revenus doit être adaptée aux conditions locales.

### **3.3.6. Procédures de gestion des comités**

Conformément aux recommandations énoncées dans le chapitre précédent sur les procédures, l'ARP doit établir et mettre en œuvre des procédures écrites pour gérer les aspects propres à l'organisation et au fonctionnement des comités d'experts.

Des procédures écrites doivent également décrire les modalités d'organisation des réunions du comité, la rédaction de l'agenda, le secrétariat, l'enregistrement des discussions et des décisions mais également les modalités mises en œuvre pour gérer les conflits d'intérêts avant et pendant ces réunions. Le secrétariat des comités est généralement assuré par l'ARP qui conserve également toute la documentation et les archives sur leurs fonctionnements.

La publication de ces documents doit être effectuée suivant la politique de transparence établie par l'ARP.

## **3.4. Gestion du risque**

Chaque domaine d'activité d'une ARP présente des risques spécifiques au regard de ses responsabilités. Aussi, pour utiliser au mieux les ressources disponibles, il est raisonnable d'envisager d'affecter plus de ressources aux fonctions présentant les niveaux de risques les plus élevés. C'est d'autant plus nécessaire quand les ressources sont plus limitées.

En 2005, la Conférence Internationale sur l'harmonisation des exigences réglementaires relatives aux médicaments a adopté des lignes directrices sur la Gestion du risque de la qualité (Q9) [24]. C'est une démonstration valable et complète d'application des concepts de la gestion

du risque appliquée à la gestion de la qualité pharmaceutique mais elle diffère de la gestion du risque en matière de réglementation du médicament, et ne doit pas y être assimilée.

Des considérations politiques et culturelles vont aussi participer à la détermination du niveau du risque des médicaments dans un pays donné. Cependant il semble logique d'accorder un niveau de risque plus élevé à certains médicaments notamment du fait de la gravité des conséquences pour le patient par exemple pour :

- Les médicaments injectables ;
- Les médicaments hautement actifs ou à faible index thérapeutique ;
- Le sang et ses dérivés ;
- Les médicaments ayant un risque potentiel élevé d'effets indésirables ou d'inefficacité thérapeutique s'ils ne possèdent pas la qualité requise.

On pourra parler de faible niveau de risque, toujours en relation avec la gravité des conséquences, pour :

- Les médicaments homéopathiques ;
- Les vitamines et les minéraux, pour autant que l'étiquette indique une dose quotidienne n'excédant pas la quantité quotidienne autorisée.

Par contre, il pourra être possible de parler de faible risque/lié à la probabilité dans le cas de certains médicaments déjà autorisés dans des pays dont l'autorité est considérée comme "réfèrent" et qui ont un système efficace de pharmacovigilance.

L'ARP pourra essayer de définir et de préciser pour les différentes catégories de médicament le niveau de risque encouru.

### **3.4.1. Affectation des ressources en fonction du risque**

L'ARP pourra dans un second temps affecter ses ressources à certains types d'activités ou à certaines catégories de produits en fonction des niveaux de risque qu'elle a déterminé. Voici quelques exemples de gestion des ressources pouvant s'appliquer à un médicament présentant un niveau de risque faible :

- Moins de contrôles en laboratoire,
- Une évaluation moins détaillée avant la mise sur le marché.

L'évaluation avant la mise sur le marché d'un médicament à niveau de risque faible pourrait être limitée à :

- La vérification de l'absence d'ingrédient hautement actif ou à haut risque, et que des excipients sûrs ont été utilisés dans sa formulation.
- La vérification que les informations fournies sur et/ou avec le produit ne mentionnent pas d'indications injustifiées ni d'utilisation dans des situations graves ou lorsque le pronostic vital est en jeu.

Des médicaments présentant un niveau de risque moyen pour le patient, comme les préparations ophtalmiques et les médicaments délivrés sur prescriptions peuvent être sujets à une évaluation moins détaillée.

Les niveaux de risque attribués aux différentes catégories de médicaments seront publiés par l'autorité avec les éléments de documentation à fournir pour l'AMM de chaque groupe.

Il est important de souligner, dans le cas de l'application des principes de gestion du risque au domaine des médicaments, qu'il ne peut y avoir de compromis sur les normes BPF quel que soit le produit concerné. Voici des exemples de dangers dus à de mauvaises conditions de fabrication :

- La contamination microbienne ;
- Des contaminations croisées de produits ;
- Des articles de conditionnement non conformes ou illisibles ;
- Des contaminations par des impuretés diverses (comme venant d'un autre principe actif, de métaux lourds, etc.) ;
- Une mauvaise identification du principe actif ou des excipients ;
- Des erreurs de pesée du principe actif ou des excipients.

L'OMS a publié des lignes directrices sur d'autres méthodologies qui peuvent également s'appliquer afin d'identifier et de prévenir les risques [23].

Le fait de pouvoir effectuer des modifications des aspects pharmaceutiques sur un médicament enregistré sans accord préalable de l'ARP, selon certaines conditions, est une forme d'application des principes de gestion du risque (voir Chapitre 4.12 sur les modifications). Il faut cependant veiller à prévenir les abus de ce type de système.

### **3.4.2. Risque et souplesse**

Pour qu'une autorité puisse gérer au mieux les risques, elle doit disposer de flexibilité dans l'organisation de sa structure, dans l'élaboration de ses décisions et plus généralement dans l'exercice de ses pouvoirs (voir Figure 1, la *balance réglementaire*).

De ce fait une législation trop détaillée est susceptible de donner lieu à des situations préjudiciables à une bonne maîtrise des risques. Lors de l'élaboration des textes, l'ARP doit considérer avec soin le niveau de détail qui apparaît dans la législation qu'elle va être amenée à appliquer. Il est souhaitable que les grandes obligations soient mentionnées dans les lois, que les modalités ou les contraintes particulières soient présentes dans les règlements et que les détails soient fixés par les lignes directrices.

Par exemple, il se peut que pour répondre à un risque ponctuel pour la santé publique, un texte réglementaire ait été élaboré pour demander la vérification systématique de tous les lots des antibiotiques à commercialiser par le laboratoire de contrôle.

Dès que le risque sanitaire est écarté et donc dès que ces dispositions s'avèrent obsolètes, les modifications nécessaires pour changer la réglementation vont être très longues à apporter et cela risque de bloquer la situation en l'état pour longtemps. Dans ce cas, l'autorité serait alors obligée, de part la réglementation, à continuer à mobiliser une part importante des ressources de son laboratoire à tester les médicaments sans aucun risque pour la santé des patients alors qu'il serait peut-être plus efficace d'affecter son personnel à d'autres types de contrôle du point de vue de la santé publique. C'est pourquoi l'OMS recommande de veiller au respect de la hiérarchie des textes qui permet à l'ARP souplesse et flexibilité dans ses activités.

Si l'autorité à une stratégie plus globale de maîtrise des risques, elle peut même considérer de mobiliser du personnel du laboratoire pour l'affecter à d'autres activités en son sein comme

l'évaluation, la vigilance ou l'inspection. De telles décisions doivent être laissées à la discrétion de l'autorité qui devra cependant s'assurer que les personnes sont dotées des qualifications adéquates. On doit laisser à l'autorité le soin de définir ses priorités en termes de gestion du risque afin d'affecter les ressources aux domaines les plus appropriés.

Si l'on reprend l'exemple précédent, il serait préférable que la législation stipule que l'autorité peut analyser tout lot importé. Ce qui ne veut pas dire qu'elle doit le faire, mais qu'elle le fera selon le degré du risque encouru. Ainsi, selon le risque évalué, l'autorité peut décider de tester tous les lots fabriqués par un fabricant donné. De même, la législation peut stipuler que l'autorité peut tester les médicaments soumis à l'enregistrement sans l'obliger à tester chaque produit.

### **3.4.3. Révision permanente des pratiques de gestion du risque**

L'évolution du savoir scientifique et médical peut modifier l'évaluation initiale du risque effectuée par l'ARP. De plus, comme indiqué plus haut, la perception du risque est dans une certaine mesure, déterminée par des considérations politiques et culturelles, sujettes elles-mêmes à des changements continuels. Par conséquent, les autorités doivent effectuer régulièrement une revue de leurs pratiques en matière de gestion du risque.

## **3.5. Lignes directrices pour les demandeurs**

### **3.5.1. Elaboration des lignes directrices**

L'ARP doit établir et publier des lignes directrices relatives aux données à fournir sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans chaque type de demande d'AMM, par exemple pour des types de médicaments différents. Les demandeurs n'ont plus qu'à suivre les recommandations mentionnées dans les documents qui les concernent.

Il n'est pas nécessaire d'écrire un nouveau texte complet quand de nombreux documents de ce genre existent déjà dans le monde. L'approche la plus simple consiste à adopter le contenu et le format de documents existants, comme ceux du Canada, de l'Union Européenne (UE), du Japon, de la République d'Afrique du Sud, des Etats-Unis d'Amérique ou de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (voir l'encadré) avec, si nécessaire, des modifications prenant en compte le contexte local.

#### ***Qu'est-ce que la Conférence Internationale sur l'Harmonisation ?***

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH ou ICH en anglais) est une initiative soutenue par les autorités de réglementation pharmaceutique et l'industrie des trois grandes zones économiques du monde, à savoir les Etats-Unis d'Amérique, l'Union Européenne et le Japon. D'autres organisations, comme l'OMS, en sont des observateurs. La CIH fixe des lignes directrices sur les données à fournir en vue de l'AMM de nouvelles entités chimiques et biologiques à l'usage des membres de la CIH. Ces lignes directrices sont parfois adoptées par d'autres pays pour des raisons d'harmonisation.

L'élaboration de ce type de document doit cependant suivre un processus précis dans lequel les parties prenantes doivent être consultées.

Comme tous les éléments de la documentation de l'ARP, les lignes directrices émises par l'ARP doivent être correctement maîtrisées, régulièrement révisées et mises à jour (voir également Chapitre 3.2.3 sur la maîtrise de la documentation).

La publication de nouvelles versions ou de mises à jour doit être largement communiquée auprès des partenaires amenés à les appliquer.

### **3.5.2. La nécessité d'une adaptation aux conditions locales**

L'ARP devra veiller à adapter si nécessaire ou à ajouter des demandes techniques relatives aux conditions locales, comme par exemple les études de stabilité à température/humidité élevée pour reproduire les conditions climatiques, ou pour les études de bioéquivalence.

L'OMS a publié des lignes directrices sur la plupart des conditions techniques requises pour des médicaments multisources.

Par contre, des études complémentaires peuvent être totalement justifiées selon des considérations locales, comme par exemple :

- Des études de bioéquivalence avec le médicament de comparaison local ;
- Des études de stabilité à température/humidité appropriées aux conditions locales [26] ;
- Des études cliniques et toxicologiques confirmant l'utilisation dans les maladies endémiques locales ;
- Des études spécifiques à certains groupes de population.

De telles études ne sont pas tenues d'être réalisées sur le territoire de l'ARP et peuvent se faire dans d'autres pays sous réserve de respecter les conditions locales demandées par l'autorité.

### **3.5.3. Le besoin d'harmoniser des pratiques et des exigences**

L'ARP devra cependant tenir compte de la nécessité de maintenir une certaine harmonisation des pratiques des autorités [17] ou des exigences mentionnées dans les lignes directrices techniques au niveau régional et international, notamment pour les raisons suivantes :

- Les demandeurs auront à produire un même dossier de données, réduisant par conséquent le nombre d'études sur l'animal et sur l'homme ;
- Les coûts de développement des médicaments innovants seront réduits, permettant d'espérer des baisses de prix ;
- Les délais dans le développement d'un médicament pourront être raccourcis et l'accès à des médicaments innovants facilité pour les patients ;
- Les pratiques des autorités étant similaires et les exigences harmonisées, la reconnaissance des décisions ou des rapports d'évaluation serait facilitée entre les ARP de différents pays.

### **3.5.4. La nécessité d'une certaine souplesse dans l'interprétation**

Les lignes directrices relatives aux données à soumettre doivent être interprétées avec souplesse alors que les instructions d'ordre administratif (comme le nombre d'exemplaires à fournir, ou bien remplir un document de demande) sont en général moins sujettes à cette souplesse d'interprétation.

Le fabricant peut utiliser d'autres moyens pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament que ceux mentionnés dans les lignes directrices. Certaines lignes directrices trop générales peuvent ne pas convenir à un produit spécifique. Les demandeurs doivent pouvoir présenter des données ne respectant pas ses lignes directrices, tout en sachant qu'il

leur appartient de démontrer scientifiquement et de façon crédible, que leur choix est acceptable.

Il est conseillé à l'ARP d'avoir une approche alternative, par exemple quand :

- i. Les développements scientifiques autorisent l'emploi d'autres moyens pour arriver au même résultat ;
- ii. Une spécificité du médicament objet de la demande peut être démontrée par le demandeur ;
- iii. Une approche nouvelle (nouvelle méthode d'analyse) mais tout aussi acceptable est proposée ;
- iv. Un nombre suffisant d'études alternatives a été mené qui cependant satisfont les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité, même si elles ne répondent pas exactement aux lignes directrices.

Quand les instructions décrivent les preuves qu'il faut apporter, les demandeurs peuvent normalement :

- Fournir la preuve demandée, ou
- Fournir une autre preuve répondant au même problème. Dans ce cas, la demande doit comprendre une explication et une justification de l'approche retenue.

Il n'est pas de la responsabilité de l'ARP de tirer le meilleur parti de données de mauvaise qualité. Elle doit pouvoir rejeter des demandes qui ne respectent pas les lignes directrices si l'argumentaire présenté par l'industriel n'est pas valable.

### **3.5.5. Disponibilité pour les demandeurs**

Pour des raisons pratiques mais également de coût, il est courant d'associer des lignes directrices sur les aspects techniques avec d'autres aspects d'ordre plutôt administratif dans une publication unique. Dans tous les cas, les lignes directrices administratives et techniques doivent aussi être facilement disponibles pour les demandeurs. Des droits peuvent être demandés, selon la pratique locale.

## **3.6. Le rôle des autres services**

### **3.6.1. L'inspection**

L'application des BPF est un élément essentiel dans l'obtention et le maintien de la qualité pharmaceutique. Tout site ayant une activité de fabrication d'un médicament doit être autorisé préalablement au regard de sa conformité aux lois et règlements applicables et notamment au regard de sa conformité aux BPF. Ces dispositions sont généralement applicables à un site industriel fabricant un médicament faisant l'objet d'une nouvelle demande d'AMM, ainsi qu'à tout nouveau site d'un médicament déjà autorisé.

La conformité aux BPF peut être évaluée directement sur site par les inspecteurs de l'ARP ou être attestée par d'autres moyens appropriés de certification (par exemple : le certificat de produit pharmaceutique modèle OMS) ou être démontrée par un rapport d'inspection émis par une ARP d'un autre pays ou du pays d'origine dans le cas de médicament importés. Quel que soit le système mis en place, tous les sites de fabrication doivent être autorisés sur la base

de leur conformité aux BPF dont le contenu est, en grande partie, harmonisé au niveau international.

La décision d'inspection des sites nationaux selon une périodicité ou pour une toute nouvelle demande d'AMM, est du ressort de la législation du pays ou de la politique locale en matière d'inspection mise en place par l'ARP. Si les sites de fabrication des produits finis doivent être certifiés conforme aux BPF, l'OMS recommande également que les sites de fabrication des principes actifs soient conformes aux BPF qui leur sont applicables. L'OMS a publié des lignes directrices sur ces deux types de référentiel [38 et 41] mais également des lignes directrices concernant l'application du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international [46 et 47].

Quand l'ARP doute de la nature des données fournies par le demandeur, il faut conduire une inspection BPF dédiée au produit, et si nécessaire envisager une inspection complète du site (voir Chapitre 3.7 sur la communication au sein de l'autorité).

### 3.6.2. Le laboratoire de contrôle

Quel que soit sa stratégie en matière d'évaluation (voir également Chapitre 4.1 sur ce sujet), il est conseillé à l'ARP de demander des échantillons des produits faisant l'objet de la demande. Ces échantillons doivent être envoyés en même temps que le dossier afin de faire réaliser éventuellement des analyses par le laboratoire de contrôle de qualité comme étape de l'évaluation avant la mise sur le marché.

L'ARP devra cependant apporter la plus grande attention aux résultats obtenus et aux conséquences qu'elle pourra en retirer. **L'analyse de quelques échantillons ne peut en aucun cas apporter la démonstration de la qualité pharmaceutique d'un médicament et plus particulièrement chaque fois que l' ARP ne peut conduire une évaluation complète.**

Lorsque des analyses sont faites dans le cadre d'une évaluation pour la mise sur le marché, il faudra faire attention à ce qui suit :

- Les analyses avant la mise sur le marché ne doivent pas absorber toutes les ressources disponibles et par conséquent ne doivent pas empêcher de conduire des contrôles de routine des médicaments déjà commercialisés ;
- L'ARP doit s'assurer que les échantillons à tester viennent bien du même site de fabrication auquel la demande fait référence, qu'il a bien les mêmes caractéristiques du produit décrit dans la demande et qu'il s'agit bien d'échantillons d'un lot industriel ;
- Les échantillons soumis doivent être conformes en tous points aux informations soumises dans la demande à l'évaluation avant la mise sur le marché, y compris la formulation, les méthodes et le site de fabrication, le contrôle de qualité, etc.

En l'absence de laboratoire national de contrôle de qualité, ou si le pays concerné manque de moyens permettant de faire les analyses demandées (par exemple par manque d'équipement spécialisé), l'ARP pourra s'adresser à une autre autorité ou à un autre laboratoire régional ou sous-régional. L'OMS encourage les laboratoires nationaux de contrôle de qualité existants, à renforcer leur collaboration géographique avec d'autres laboratoires nationaux situés en périphérie (publics et privés) en créant des liens opérationnels.

### **3.7. Communication au sein de l'autorité**

Pour qu'une ARP soit réellement efficace, il est indispensable que les différents services fonctionnent de manière coordonnée. L'ARP doit mettre en place entre ses différents services des méthodes de communication. Des réunions régulières des chefs de services où chacun présente l'état d'avancement des travaux en cours ou des futurs sujets de travail, permettent de garantir les échanges d'informations au sein de la structure. L'ARP doit également s'assurer de la bonne communication entre les différents niveaux hiérarchiques, au sein des différents services. Les nouvelles activités doivent être discutées par le service de façon collégiale et non décidé unilatéralement sans concertation par une partie. Les priorités doivent être fixées en groupe même si certains choix finaux vont être du ressort de la hiérarchie. Ce chapitre va décrire quelques exemples de cas d'interactions intéressantes.

#### **3.7.1. Relations entre évaluateurs et inspecteurs**

En matière d'attribution des AMM, l'ARP doit promouvoir la communication entre les évaluateurs des demandes d'AMM et les inspecteurs chargés de vérifier la conformité aux BPF. A la lecture d'un dossier, un évaluateur doit *in fine* avoir confiance en ce que le demandeur annonce, comme par exemple l'existence de certains équipements et leur bonne utilisation. Un évaluateur expérimenté peut à l'occasion déceler des divergences entre les données laissant entendre une déclaration inexacte voire frauduleuse. Dans ces cas là, un inspecteur BPF doit pouvoir répondre aux questionnements de l'évaluateur. L'évaluateur et l'inspecteur doivent discuter sur l'aspect critique de la divergence et sur l'intérêt d'inspecter le site avant d'émettre l'AMM, ou si on peut attendre la prochaine inspection programmée.

Cette communication ne doit pas être limitée uniquement à la phase d'évaluation mais doit concernée également la phase après la mise sur le marché. Lors de leurs inspections de routine, les inspecteurs BPF doivent faire des vérifications au hasard pour vérifier si les informations contenues dans les dossiers d'AMM (procédés, contrôles, spécifications) sont bien appliquées sur le terrain. Pour cela ils devront disposer de certains éléments d'informations contenus dans les dossiers d'AMM.

#### **3.7.2. Relations entre les évaluateurs et le laboratoire de contrôle de qualité**

Si l'ARP dispose de son propre laboratoire de contrôle ou s'il existe un laboratoire de contrôle de qualité qui collabore avec elle, alors le personnel du laboratoire doit être impliqué dans l'évaluation avant l'attribution de l'AMM et notamment quand les évaluateurs n'ont pas les connaissances suffisantes de l'état de l'art concernant les normes, les spécifications des produits finis ou les méthodes analytiques.

Les compétences des analystes du laboratoire de contrôle de qualité doivent aussi être disponibles aux évaluateurs quand ils s'interrogent sur les informations fournies, par exemple pour vérifier si une méthode d'analyse peut être réellement validée comme indiqué.

De la même manière que pour les relations avec les inspecteurs, cette communication entre les évaluateurs et les analystes ne doit pas être limitée uniquement à la phase d'évaluation mais doit concernée également la phase après la mise sur le marché. L'ARP doit organisée dans le cadre de sa surveillance du marché, des contrôles de qualité de produits déjà commercialisés. Les résultats à ces contrôles doivent être également partagés avec les personnes en charge de l'évaluation pour déterminer les conséquences des non-conformités observées sur la qualité ou la sécurité du médicament et s'il y a lieu de remettre en question l'autorisation initiale délivrée.

### **3.7.3. Relation fonctionnelle entre les évaluateurs et le comité d'experts**

Face à l'évaluateur interne avec ses propres compétences en matière scientifique et technique, les experts externes et les membres du comité sont désignés au regard de leurs compétences plus spécifiques dans un domaine particulier et de leur aptitude à suivre l'évolution de l'état de l'art de la médecine comme des sciences pharmaceutiques. L'ARP devra s'attacher à établir entre ces professionnels des liens de confiance réciproque, de reconnaissance mutuelle des compétences et le sentiment de travailler à un but commun.

Les modalités de communication entre les évaluateurs et le comité des experts devront être clairement définies. L'évaluateur pourra être amené à préparer les travaux des comités sur les médicaments qu'il a évalué, à réaliser des dossiers de présentation au comité ou des notes de synthèse ainsi que répondre aux questions ou aux demandes d'informations des membres du comité. A ce titre il est préférable d'éviter les échanges directs entre les experts membres du comité et les fabricants. C'est l'évaluateur en charge du dossier ou l'ARP elle-même qui doit constamment communiquer avec les demandeurs.

Les membres des comités devront de leur côté se plier aux procédures opérationnelles de l'ARP notamment en ce qui concerne les modalités de réunion et de gestion des conflits d'intérêts.

## **3.8. Relations avec l'industrie pharmaceutique et confidentialité des informations**

### **3.8.1. Généralités**

L'ARP doit trouver un équilibre dans ses relations avec l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement avec les demandeurs. Si l'industrie peut fournir d'utiles commentaires lors de l'élaboration des lignes directrices et des procédures administratives, l'ARP a finalement la responsabilité de décider en dernier ressort du contenu des documents qu'elle publie.

Les relations avec l'industrie en général ou les entreprises privées individuellement doivent être amicales et coopératives, cependant l'ARP doit restée impartiale et doit faire attention à maintenir son indépendance. Tout signe en faveur d'une ou plusieurs entreprises est à éviter.

Il peut paraître évident qu'une relation conflictuelle entre l'industrie et l'ARP est inutile et devient *in fine* contraire à l'intérêt public. C'est pourquoi l'autorité doit agir dans la mesure du possible pour éviter cette situation.

Quand il est nécessaire de discuter sur un projet de politique pharmaceutique ou sur des lignes directrices, il est parfois utile de faire participer les associations d'industriels.

Avoir le soutien d'une association d'industriels regroupant la majorité des entreprises pharmaceutiques peut être le gage d'une mise en application plus rapide des dispositions élaborées de manière consensuelle. Dans certains pays, il existe plusieurs associations, il faut alors les consulter toutes pour ne pas donner l'impression de favoriser l'une ou l'autre.

Des échanges techniques avec un demandeur d'AMM, en respectant les procédures appropriées (voir 4.9 sur les réunions avec les demandeurs) à la fin d'une évaluation permettent de clarifier les raisons d'une décision et d'éviter que le demandeur n'engage une procédure légale.

Dans tous les cas de figure, les modalités de communication entre les demandeurs et plus généralement les industriels et le personnel de l'ARP, doivent être clairement établies et connues de tous. Les communications directes téléphoniques doivent être évitées et les échanges par écrit doivent être privilégiés.

### **3.8.2. Confidentialité des données**

Les entreprises, qui soumettent des données, pensent à juste titre que ces données seront gardées confidentielles dans le cadre de la législation locale et des responsabilités de l'ARP. Cependant cette autorité doit refuser les demandes de confidentialité visant à limiter le cadre légal d'utilisation ou de divulgation de ces informations. Ce qui représente l'usage légal ou la divulgation de l'information dépend de la législation locale.

Voici quelques exemples de légalité dans l'exercice des responsabilités de l'ARP :

- La divulgation de certaines informations à d'autres ARP et à l'OMS, en particulier celles relatives à la sécurité ;
- La mise à disposition des informations concernant la sécurité d'un produit dans un souci de sauvegarde de la santé publique ;
- La circulation des documents conformément à la législation sur la liberté d'information quand cette législation existe. Le fournisseur de l'information a, en général, la possibilité de faire appel contre la décision de circulation de cette information ;
- L'accès à des informations utilisées précédemment, par exemple obtenues lors de l'évaluation d'une demande antérieure.

Chaque ARP doit établir clairement ses responsabilités et ses obligations au regard de la confidentialité (par ex. par rapport aux accords internationaux) et doit publier cette information, par exemple dans des lignes directrices aux demandeurs et sur un site Internet ou par tout moyen permettant de rendre l'information disponible.

Il arrive que les entreprises ajoutent une déclaration de confidentialité à chaque demande. Ceci est acceptable s'il n'y a pas conflit avec les responsabilités de l'ARP. Si une déclaration de confidentialité accompagne des données, et ce de façon à limiter l'usage légal ou la circulation de l'information, l'autorité doit rejeter ces données.

Voici un exemple de ce qui est acceptable selon le cadre légal :

« Cette demande est de caractère commercial et d'usage réservé et/ou confidentiel. Elle contient des données de valeur et/ou des informations qui sont utilisées dans le travail habituellement de façon confidentielle, ou d'usage réservé ; elles n'ont pas à être rendues publiques. »

### **3.8.3. Traitement des demandes**

Comme on peut s'y attendre, les demandeurs sont anxieux de connaître l'état d'avancement du traitement de leurs demandes, qu'il s'agisse d'une nouvelle demande d'AMM ou d'une modification d'un produit. Alors que l'ARP pourrait vouloir coopérer, fournir cette information peut générer un supplément de travail.

Il est plus efficace pour l'autorité d'établir un mécanisme prédéfini et annoncé de manière publique en réponse à ce genre de demandes. Voici quelques propositions :

- Ne pas les autoriser. Cette option est peut-être la seule solution en cas d'absence de moyens.
- Permettre aux demandeurs un accès limité en ligne à un système de suivi informatisé. Cette solution a le défaut majeur d'autoriser l'accès à la banque de données à des « pirates » qui ne devraient pas y avoir accès, et même à d'autres bases de données situées dans le même ordinateur. Cette option est à proscrire.
- Donner un numéro de téléphone ou un courriel où envoyer les demandes de renseignements. Cette option est à retenir si les moyens le permettent. Elle limite également les demandes envoyées aux évaluateurs.

### 3.9. Réunions avec les demandeurs

Des réunions entre l'ARP et des demandeurs peuvent être bénéfiques aux deux parties. Elles peuvent réduire les délais et les correspondances, clarifier des malentendus, et éviter des procédures légales coûteuses et longues. Cependant il importe que les autorités gardent la maîtrise sur le lieu, le contenu et la conduite de la réunion.

La réunion doit normalement avoir lieu dans les locaux de l'ARP. Il est utile que plusieurs membres du personnel de l'ARP assistent pour résoudre tout malentendu qui pourrait s'ensuivre et pour éviter tout sentiment de conflit d'intérêts ou toute influence cachée. La réunion doit être présidée par une personne de l'ARP. Il est aussi utile et approprié pour l'autorité de rédiger une note à attacher au dossier résumant les décisions prises et tout écart fait par rapport aux lignes directrices publiées par l'ARP. On évitera de futurs désagréments si on envoie une copie de la note au demandeur.

Le fabricant demandant la tenue de cette réunion doit préciser par écrit les questions qu'il entend soulever, et obtenir un accord au préalable sur cet ordre du jour. Cet ordre du jour doit consister en quelques points clés. L'autorité n'a aucune obligation d'accepter la réunion si elle pense avoir déjà répondu aux questions ou si les réponses sont déjà données dans la documentation envoyée à l'entreprise.

Dans une telle réunion on peut parler :

- Du contenu d'une demande dans le cas d'une situation inhabituelle ;
- Des informations demandées pour une nouvelle classe de produits ;
- Des informations à donner au demandeur en cas de rejet d'une demande d'AMM ;
- Du dossier d'un demandeur qui en est à sa première demande d'AMM ;
- Des incohérences entre les données soumises et les informations obtenues par l'inspecteur BPF (sur la demande de l'ARP).

Il est conseillé de ne pas évaluer des nouvelles données fournies pendant cette réunion, mais d'en reporter l'évaluation à plus tard. Il est facile d'influencer un évaluateur par des personnalités ou des pressions individuelles pendant qu'il examine de nouvelles données en présence du demandeur. Par ailleurs, il est toujours préférable d'éviter les échanges de données *de la main à la main* et d'appliquer les procédures de réception et d'enregistrement de courrier destinées à formaliser les échanges de l'ARP avec ses partenaires.

### **3.10. Collaboration avec d'autres autorités**

L'OMS est favorable à une collaboration régionale et internationale entre ARP pour promouvoir l'harmonisation des demandes et des pratiques, pour renforcer les compétences professionnelles et faciliter la prise de décision. La Conférence Internationale des Autorités de Réglementation Pharmaceutique (International Conference of Drug Regulatory Authorities en anglais), fondée en 1979 pour cette raison, se réunit tous les deux ans en différentes régions du monde dans le but de partager les expériences et de développer les collaborations.

Il est recommandé à chaque ARP d'établir des liens de communication et de coopération avec d'autres homologues dont une ou plusieurs autorités nationales disposant de moyens pour, entre autres activités, partager des rapports scientifiques sur les médicaments innovants. Plus globalement, de tels échanges s'avéreront utiles à tous les participants, par exemple pour pouvoir bénéficier de populations plus nombreuses en vue d'études statistiques sur les effets secondaires liés à l'usage des médicaments.

Le fait pour une ARP d'utiliser les rapports scientifiques émis par les experts d'autres autorités nationales ne veut pas dire qu'ils seront nécessairement adoptés. Quand un rapport scientifique est bien préparé, une ARP à capacités limitées se trouve alors en position de décider d'elle-même dans le contexte local. Avec l'expérience et la participation des professionnels nationaux de la santé, la capacité de l'autorité à prendre des décisions localement s'améliorera.

Certaines autorités partagent leurs informations pendant le processus d'évaluation. Ce n'est en aucune façon une perte de souveraineté, mais le partage des compétences des experts au bénéfice des deux parties.

Néanmoins, quand il s'agit de partager des rapports, il importe de vérifier que les données reçues par les deux autorités et ayant servi à l'élaboration des dits rapports sont les mêmes ; un rapport basé sur des données différentes ne peut qu'accroître la confusion. Il est aussi normal de demander l'autorisation écrite de l'entreprise à l'origine des données avant d'utiliser le rapport d'une autre ARP.

Cependant, ceci n'est pas obligatoire dans tous les pays, cela dépend de la législation sur la confidentialité des données. Si demander l'autorisation du demandeur n'est pas obligatoire, il est habituel de l'informer de l'utilisation d'un rapport venant de l'étranger. La chronologie des événements s'établit comme suit :

- Préparer un accord avec l'autre ARP (c'est-à-dire préparer le calendrier et vérifier qu'une évaluation est disponible) ;
- Demander l'accord de l'entreprise et un document confirmant la similitude des données ;
- Echanger les rapports d'évaluations.

Si le rapport d'une autre ARP est soit sans intérêt (par exemple si il a trait à une formulation différente ou à d'autres données), ou est incomplet, ou est d'un faible niveau scientifique, l'ARP bénéficiaire n'est pas obligée de l'utiliser pour préparer son propre rapport.

Même lorsqu'un Etat demande à l'ARP de rédiger en fin de compte son propre rapport, on ne peut attendre des évaluateurs qu'ils acquièrent immédiatement l'expertise et l'expérience requise ; elles viendront avec le temps. Les modalités de l'évaluation dépendront donc de

l'expertise et de l'expérience immédiatement disponibles et éventuellement des expertises venant d'autres autorités si nécessaire.

### **3.11. Collaboration avec l'OMS**

La publication régulière des décisions d'AMM est utile au développement des réseaux d'achats et de distribution ainsi qu'aux autres ARP. Il ne s'agit pas d'une infraction à la confidentialité car les registres nationaux sont habituellement des documents publics.

La lettre d'information de l'OMS (disponible sur le site de l'OMS à l'adresse suivante <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/index.html>) publie aussi des informations sur les nouvelles AMM, ainsi que les dernières informations réglementaires sur la sécurité, comme par exemple les retraits et les modifications des informations sur les produits. Les ARP sont encouragées à transmettre leurs décisions réglementaires à l'OMS, au Département des médicaments essentiels à Genève (Suisse).

L'OMS est amenée à émettre des messages d'alerte destinés à toutes les ARP quand un problème important de sécurité est découvert concernant un médicament. Le magazine *WHO Drug Information* (disponible sur le site Internet de l'OMS à l'adresse suivante <http://www.who.int/druginformation/>) fournit des informations plus détaillées accompagnées d'une discussion sur les questions les plus courantes sur la réglementation du médicament.

Les Nations Unies et l'OMS préparent ensemble une liste consolidée des produits dont la consommation et/ou la vente a été limitée, dont les AMM ont été retirées ou suspendues par les ARP des Etats membres. Cette liste est disponible également sur le site Internet de l'OMS à l'adresse suivante :

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharm\\_restrictions/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharm_restrictions/en/index.html).

Cette publication permet à l'ARP qui évalue une demande d'AMM de vérifier si une action restrictive a été engagée dans un autre pays. Sa mise à jour est régulière. L'OMS met également à disposition des autorités des informations sur les nouvelles instructions de la CIH, celles en discussion tout comme celles déjà finalisées.

### **3.12. Emploi d'experts externes comme évaluateurs**

#### **3.12.1. Appel à l'expertise externe**

En plus du comité d'experts et en vue de bénéficier au mieux de l'expertise locale, l'ARP peut engager des experts indépendants qui se chargeront des évaluations en temps que consultants.

#### **3.12.2. Gestion des conflits d'intérêts**

Néanmoins, alors que l'ARP doit conserver de bonnes relations avec l'industrie pharmaceutique et se doit de la consulter, il est vital que les experts n'aient pas de conflits d'intérêts ; en particulier ils ne doivent pas travailler pour l'industrie pharmaceutique à temps plein (ceci comprend les « rapports d'experts »). Des contrats *ad hoc* avec les laboratoires pharmaceutiques, par exemple pour conduire une étude de stabilité particulière ou des essais cliniques, ne disqualifient pas d'emblée un expert pour autant qu'il déclare ce

contrat à l'autorité et qu'il ne soit pas chargé d'évaluer des médicaments de cette entreprise pendant toute la durée de son contrat. Les instructions relatives aux conflits d'intérêts, disponibles en Annexe 1 s'appliquent à tous les évaluateurs externes. Un modèle de contrat pour un évaluateur externe est proposé ; il comprend une déclaration sur les conflits d'intérêts. On peut noter que des dispositions similaires peuvent être également appliquées aux évaluateurs internes.

### **3.12.3. Termes de référence**

Très souvent, les experts externes évaluent les demandes d'AMM des médicaments innovants. On peut aussi engager des experts pour d'autres travaux demandés par une ARP, comme la revue de la sécurité d'un produit particulier. Dans les pays où on fait appel à de tels experts, les candidats se trouvent généralement dans les universités (médecine, pharmacologie ou pharmacie), dans les instituts de recherches et les hôpitaux universitaires.

### **3.12.4. Procédures et rapports d'expertise**

Les rapports préparés par ces experts doivent se distinguer clairement de ceux préparés pour les experts auprès des demandeurs qui ne répondent pas au critère d'indépendance réglementaire. Les termes *évaluation* ou *rapport d'évaluation* doivent être utilisés et réservés aux rapports préparés pour et sur demande de l'ARP. Il est important que les experts présentent un résumé des données qu'ils ont analysées et qu'ils donnent les raisons de leur recommandation (voir le Chapitre 4.10 sur le rapport d'évaluation).

### **3.12.5. Rémunération des experts**

Des experts peuvent être engagés pour une évaluation spécifique et ils peuvent percevoir des honoraires de l'ARP, ou bien ils peuvent être des fonctionnaires de l'Etat venant d'une autre branche. Dans certains pays dans lesquels l'ARP doit couvrir la totalité de ses frais par les droits de demande d'AMM, le coût d'une évaluation externe doit être comparé au coût d'une évaluation faite par le personnel de l'ARP, si la même expertise y est disponible. Des experts externes sont aussi utiles pour augmenter la capacité d'évaluation de l'autorité en période de forte demande.

### **3.12.6. Retour d'informations**

L'ARP doit prendre en considération le fait que les experts externes apprécient d'avoir des informations en retour sur leur travail. Ce retour d'information doit porter vers les aspects réglementaires de leur travail.

Il est également juste et naturel que les demandeurs connaissent les raisons d'une décision particulière et sur quelle base elle a été faite. Les fonctionnaires de l'ARP doivent pouvoir discuter en détails de ces raisons avec les demandeurs au cas où une question est posée. Si un appel est déposé, ces raisons serviront de base à une défense légale des décisions basées sur ces recommandations.

## **3.13. Publication des décisions d'autorisation de mise sur le marché**

L'ARP doit publier la liste des médicaments nouvellement autorisés, à intervalles réguliers ainsi qu'une liste consolidée des produits ayant reçu une AMM, sur son site Internet ou par tout autre moyen permettant la circulation de l'information en incluant les informations suivantes :

- Nom générique, dénomination commune internationale, forme pharmaceutique et concentration [36 et 37] ;
- Nom de marque ;
- Nom du titulaire de l'AMM ; numéro et durée de validité de l'autorisation ;
- Nom et adresse du fabricant ;
- Les informations sur le produit (indications, contre-indications, etc. comme par exemple le résumé des caractéristiques du produit) ;
- Le statut (Nouvelle entité chimique ou non).

Certaines informations sensibles contenues dans l'AMM, comme la synthèse du produit, ne doivent pas être publiées, sauf dans des conditions exceptionnelles et en conformité avec la réglementation locale.



## 4. Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché

### 4.1. Stratégie d'évaluation

Dans le cadre de l'évaluation d'une demande d'AMM concernant un médicament multisources, l'ARP doit s'attacher aux aspects suivants :

- Evaluer les données fournies relatives à la qualité et leur conformité aux normes internationales ;
- Evaluer les données démontrant l'interchangeabilité avec des équivalents pharmaceutiques sur le même marché ;
- Vérifier la qualité, la pertinence et l'adéquation de l'information fournie avec le produit.

L'ARP peut choisir parmi différentes options pour procéder à l'évaluation du dossier fourni et pour élaborer sa propre décision :

- Préparer son propre rapport d'évaluation ou
- Prendre en compte les *rapports d'évaluation* préparés par une autre autorité nationale, ou
- Prendre en compte les décisions prises par une autre autorité nationale, ou
- Combiner plusieurs de ces approches.

Un modèle-type de format de demande d'AMM (voir Chapitre 5. sur ce sujet) vise à faciliter la présentation des données, quel que soit le mode d'évaluation envisagé : il doit être rempli dans tous les cas. Il se peut que l'ARP ne puisse pas disposer du rapport ou de la décision d'une autre autorité, notamment pour les produits de fabrication locale. Dans ce cas l'ARP devra faire sa propre évaluation.

De la même façon, si un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS existe, sans être accompagné d'une AMM dans le pays d'origine, l'ARP doit réaliser sa propre évaluation des données. Dans ce cas le certificat modèle OMS fournit des informations sur les inspections BPF régulières du site de fabrication.

Chaque option est examinée ci-dessous.

#### 4.1.1. Elaboration de son propre rapport d'évaluation

Une ARP prépare son propre rapport basé sur son expertise interne ou éventuellement externe si elle fait appel à des experts externes. Ce rapport sera basé sur les données fournies par le fabricant mais également sur les « rapports d'expert » fournis par le demandeur. Le rapport d'évaluation est indispensable à l'ARP car il va apporter la preuve qu'un dossier a bien été déposé, qu'une évaluation a été réalisée conformément à des procédures déterminées et que les données ont été jugées satisfaisantes par des personnes compétentes.

Ce document sera également utilisé pour les présentations au comité d'experts. Il sera également possible de s'y référer dans le futur, en cas d'appel à la suite d'une action réglementaire ou d'une demande ultérieure de modification de l'AMM.

Normalement ce rapport inclut :

- Un bref résumé des données fournies dans la demande ;
- Un résumé et une évaluation des informations sur la qualité ;
- Les justifications de tout désaccord avec le demandeur, par exemple sur la durée de conservation proposée, ou les caractéristiques du produit fini, ou le contenu de l'information sur le produit ;
- Le cas échéant, un résumé et une évaluation des informations sur la bioéquivalence avec des produits déjà commercialisés, assortis des justificatifs et des recommandations.

Si l'ARP considère certaines propositions de la demande comme insuffisante, une lettre doit être envoyée au demandeur (ML 3 - Annexe 7). On appelle parfois ce courrier « note sur les insuffisances », « demande de complément d'information » ou tout autre titre semblable. Sa rédaction doit être cohérente avec la législation du pays et il est recommandé à l'ARP d'indiquer également au demandeur un délai pour rendre sa réponse. Le demandeur devra alors apporter les éléments de réponse sur les insuffisances constatées dans le délai imparti.

L'évaluateur ne doit pas oublier que son rôle est de donner un avis indépendant sur le produit et sur les données fournies. Les conclusions de l'expert du laboratoire pharmaceutique demandeur, contenues dans son rapport, doivent être étudiées au regard des données fournies afin de déterminer si elles sont scientifiquement fondées. Si le rapport de l'expert est de mauvaise qualité ou ne présente pas une opinion objective, l'évaluateur n'est en aucun cas tenu de considérer les conclusions émises.

#### **4.1.2. La prise en compte des rapports d'évaluation élaborés par une autre autorité**

Si le demandeur peut confirmer que les données soumises dans les deux pays sont les mêmes, le rapport émis par une des autorités sur un médicament donné pourrait être pris en compte par l'ARP de l'autre pays lors de sa propre évaluation. Il ne s'agit pas de prendre à la lettre les conclusions de l'autorité émettrice mais de pouvoir bénéficier de l'expertise et des compétences d'une autre autorité. Dans la mesure du possible, il est conseillé à l'autorité d'établir une liste des autorités pour lesquelles elle est susceptible d'utiliser leurs rapports et de définir les critères qui ont mené à l'établissement de cette liste (voir également les propos introductifs concernant l'autorité "réfèrent").

Dans les cas les plus favorables, l'ARP peut se contenter de préparer une « demande de complément d'information » à retourner au demandeur (si c'est nécessaire). Si certaines recommandations faites par l'autre autorité dans son rapport sont considérées comme inappropriées, il est bon d'en noter les raisons, pour s'y référer dans le futur et aussi en cas d'appel.

#### **4.1.3. La prise en compte d'une décision prise par une autre autorité**

Dans tous les cas, il est recommandé d'obtenir un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS et des informations approuvées sur le produit, en parallèle de la garantie par le demandeur que le produit soumis est identique en tous points (fabrication et qualité) à celui du pays d'exportation. Le modèle de format de demande d'AMM apporte cette garantie. Il sera aussi nécessaire de vérifier que l'information sur le produit est appropriée pour le pays d'importation. (Ce point est repris en détail plus loin). Dans ce cas, il est également conseillé à

l'autorité d'établir une liste des autorités pour lesquelles elle est susceptible d'utiliser les décisions et de définir les critères qui ont mené à l'établissement de cette liste (voir également les propos introductifs concernant sur l'autorité "réfèrent"). Il faut rappeler que la prise en compte de ces décisions ne peut dégager en aucun cas la responsabilité de l'ARP utilisatrice.

## 4.2. Processus d'évaluation des demandes

### 4.2.1. Introduction

L'objet de ce chapitre est de fournir des conseils pratiques sur le traitement et l'évaluation des demandes pour l'octroi d'une AMM, son renouvellement, sa modification ou son refus.

L'ARP peut être à l'origine de réévaluation des dossiers sous la forme de révisions ponctuelles des AMM octroyées comme par exemple dans le cas de signalement ponctuel de vigilance ou de rapports périodiques de pharmacovigilance (Periodic Safety Update Report en anglais).

De nombreuses figures sont jointes pour illustrer le traitement d'une demande et les décisions à prendre à chaque étape. Des check-lists sont données pour faciliter le travail de routine, et des modèles de lettres sont fournis pour montrer comment rédiger la correspondance avec les demandeurs. Les tableaux et les check-lists se trouvent à la fin du document dans les annexes.

Une liste non exhaustive des lignes directrices applicables figure en référence au présent document. L'ARP devra cependant s'assurer de leur actualisation et éventuellement devra les substituer par les mises à jour correspondantes.

Les figures, les check-lists, les lettres types et les autres informations proposées ne doivent pas être considérées comme la solution unique. Des cas exceptionnels peuvent toujours se produire qu'il convient de traiter au cas par cas. La meilleure solution est de bien prendre en compte chaque cas. Pour cette raison, le mot « normalement » apparaît souvent comme par exemple ici :

*"...normalement, ce genre de demande ne devrait pas être renvoyé au comité des experts "*

Il implique que, bien que la plupart des demandes de ce type ne doivent pas être renvoyées au comité des experts, il peut exister des cas où il faudra solliciter leur opinion.

Les modèles de lettres comprennent la possibilité d'indiquer le numéro de téléphone et l'adresse email des personnes en charge des dossiers ou des signataires. Communiquer directement facilite le traitement des demandes et permet de réduire les délais. Presque toujours une confirmation écrite suivra.

### 4.2.2. Choix initiaux de l'ARP en matière de traitement des demandes

Ce manuel considère qu'un certain nombre de décisions doivent être prises par l'ARP avant de mettre en œuvre les procédures d'évaluation proprement dites. Ces choix doivent être conformes à la stratégie d'évaluation choisie par l'ARP et une fois établis, ils doivent être suivis pour toutes les demandes à venir.

### **Voici quelques exemples de décisions à envisager :**

- Le recours aux rapports d'évaluation préparés par d'autres autorités nationales et la confirmation que les mêmes données ont été soumises dans les deux pays.
- Les ARP considérées comme «réfèrent » dont on acceptera les Certificats de Produits pharmaceutiques modèle OMS.
- La définition d'un Certificat de Produits pharmaceutiques récent (par exemple moins de douze mois).
- Le type de demande et les données qui seront envoyées au comité d'expert auquel l'ARP a demandé l'avis.
- Les modifications autorisées sans avis préalable et selon quelles conditions. Il faudra publier la liste des modifications et des conditions.

### **4.2.3. Traitement et évaluation des demandes**

La Figure 2 (page 60) montre les étapes à suivre lors du traitement d'une demande pour une AMM ou un renouvellement.

#### **Réception des documents**

Suivre à la trace toutes les demandes, les évaluations et les correspondances en cours demande une approche disciplinée du système d'enregistrement. L'ARP doit posséder un système fiable d'enregistrement et de numérotation des demandes réceptionnées. Ainsi à son arrivée, chaque demande d'AMM se voit décerner un numéro d'ordre de réception qui lui sera propre et qui pourra servir de référence commune pour tous les échanges ultérieurs entre le demandeur et l'autorité (voir les exemples de modèle de lettres en Annexe 7).

On ne soulignera jamais assez l'importance du secrétariat pour une bonne gestion des courriers, entrant comme sortant, de l'ARP. Des enregistrements chronologiques des documents et des correspondances reçues (avec éventuellement mention du service de l'ARP destinataire) comme des documents émis par l'ARP en réponse, sont les éléments fondamentaux de la traçabilité des activités de l'ARP.

#### **Recevabilité de la demande**

L'étape suivante consiste pour l'ARP à vérifier la recevabilité de la demande. A cette étape on s'assure que toutes les informations exigées pour une demande d'AMM sont incluses dans le dossier reçu et que les droits afférents à la demande, s'il y en a, ont été payés. Cette vérification ne fait pas partie du processus d'évaluation lui-même.

Les check-lists 5.1 et 5.2 (Annexe 5) sont à utiliser comme modèle à adapter aux exigences locales, pour décider de la recevabilité d'une demande pour soit une AMM, soit un renouvellement périodique.

#### **Demandes d'informations complémentaires**

Au cas où la demande serait incomplète, l'ARP peut se retourner vers le demandeur pour demander des compléments. Un modèle de lettre est présenté en annexe (ML 1 - Annexe 7). Il est préférable que l'ARP indique un délai pour répondre et mentionne que le dossier sera à redéposer si le délai n'est pas respecté.

### Décision concernant la recevabilité

Si la réponse du demandeur est acceptable, on envoie alors une lettre d'acceptation, dont le modèle de lettre est présenté en annexe (ML 2 - Annexe 7). Il est conseillé à l'ARP de donner une date estimative de la fin de l'évaluation. Cette date ne doit pas être prise comme une obligation intangible, et ceci doit être exprimé clairement dans la lettre. Cependant cette date est utile aux demandeurs et elle est aussi un stimulant pour les ARP qui doivent essayer de faire leur travail dans le temps imparti. L'ARP affectera alors le numéro d'ordre définitif de la demande.

Si la demande s'avère inacceptable, même après avoir analysé les réponses aux questions complémentaires, l'ARP doit informer le demandeur de sa décision de rejet. On pourra s'inspirer du modèle de lettre présentée en annexe (ML 7 - Annexe 7).

### Evaluation de la demande

L'évaluation commence après l'acceptation de la demande et va demander d'apporter une appréciation technique et professionnelle alors que lors de l'étape précédente il s'agissait d'une appréciation administrative.

Le modèle de check-list 5.3 (Annexe 5) est à employer pendant l'évaluation des données pour une AMM ou pour un renouvellement périodique. Le *rapport d'évaluation* est un résumé critique et une interprétation des données. Il est préparé par l'ARP. Selon les ressources disponibles, les ARP peuvent décider d'employer des experts dans différents domaines qui évalueront des données différentes comme celles sur la qualité d'une part ou l'information sur le produit d'autre part.

Il est indispensable de préparer un rapport écrit quand on évalue une demande. Le rapport écrit est utile pour :

- Formaliser les appréciations administratives, techniques, scientifiques apportées sur la demande
- Faciliter la présentation à un comité d'experts, et
- Servir ultérieurement de référence, par exemple lors de futures modifications du produit.

Ce rapport ne doit pas nécessairement être long mais il doit faire référence en premier lieu et être spécifique au produit objet de la demande. Il peut comprendre les éléments suivants :

- Une check-list, ou
- Un rapport préparé par une autre ARP, ou
- Un rapport d'expertise externe.

Chacun des items ci-dessus doit être accompagné des propres notes ou des commentaires additionnels de l'évaluateur.

Pour certaines demandes, l'évaluateur devra préparer un rapport d'évaluation, ainsi en application de la Check-list 5.3 quand l'ARP ne veut pas dépendre de l'autorité du pays d'origine.

Si un rapport d'une autre origine (par exemple une autre ARP ou un rapport précédent sur le même produit de votre propre ARP) est disponible, il n'est pas nécessaire ni efficace de

reproduire les mêmes informations dans le rapport. Les éléments du rapport précédent devront être considérés par l'évaluateur. A ce titre, le "nouveau" rapport pourra se référer si nécessaire au rapport existant, et selon le cas, il pourra être joint.

A la fin du rapport d'évaluation, l'évaluateur doit statuer sur les données contenues dans le dossier de demande qui lui ont été attribuées pour évaluation :

- 1 Acceptable, ou
- 2 Acceptable sous réserve seulement si le demandeur d'AMM répond à certaines questions et/ou fournit de nouvelles informations ou de nouvelles données,
- 3 Rejeté.

### **Questions aux demandeurs**

La conclusion n°2 est la plus courante : elle entraîne l'envoi de questions au demandeur. A cet effet on pourra s'inspirer du modèle de lettre proposée en annexe (ML 3 - Annexe 7).

Le Tableau 6.1 (Annexe 6) à la fin du document montre les principales raisons de demander des informations sur le contenu du dossier. La liste n'est pas exhaustive et les évaluateurs peuvent se sentir libres d'ajouter des raisons complémentaires de recherche de l'information. Si on pose des questions pendant le cours de l'évaluation, il est utile (et transparent) de les justifier : le tableau précité est utile à ce propos. L'ARP n'a pas besoin de redemander toutes les données listées dans la demande initiale mais doit plutôt s'appliquer à poser des questions précises en prenant comme référence les éléments du dossier fourni.

L'ARP peut demander des compléments ou des clarifications aux demandeurs à plusieurs reprises lors du déroulement du processus d'évaluation et notamment quand on doit accepter la demande et pendant son évaluation.

Quel que soit le cas, il est préférable de finir l'étape en cours, acceptation ou évaluation, avant d'envoyer une lettre au demandeur, de manière à poser toutes les questions à chaque étape en une seule fois, ce qui réduit le nombre des correspondances et les délais de réponse qui en découlent. Enfin, cela raccourcit la durée pour une décision finale sur la demande.

Comme pour la demande d'informations complémentaires, une lettre de l'ARP posant des questions doit indiquer une date limite pour la réponse. Elle stimule les demandeurs à répondre rapidement, et évite de mettre les ARP dans l'embarras de détenir de nombreuses demandes en cours d'évaluation sans pouvoir conclure. Par conséquent, indiquer une date limite permet de réduire les délais.

Quand le demandeur ne répond pas dans les délais et ne demande pas d'extension du délai de réponse, l'ARP va devoir rejeter la demande.

### **Passage en comité**

Chaque autorité a défini et suit son processus d'évaluation qui peut faire appel ou non aux passages devant un comité d'experts.

D'autres étapes peuvent être prévues dans ce processus concernant les résultats des inspections BPF s'il y a lieu ou les résultats aux analyses effectuées sur les échantillons.

Dans ce cas, une fois l'évaluation initiale de l'ARP terminée, le dossier peut être envoyé au comité des experts. Le comité d'experts peut également poser des questions supplémentaires au demandeur. En fonction de ses termes de référence, le comité va émettre un avis à l'attention de l'ARP, sur la base des informations fournies.

Lors de l'évaluation d'une demande pour un nouveau médicament multisource, le comité des experts doit posséder suffisamment d'informations avant de pouvoir donner un avis indépendant du demandeur et de l'ARP. Les documents préparés par l'ARP doivent être objectifs et toute recommandation doit être justifiée. Voici les éléments d'informations qui doivent au minimum accompagner les documents transmis au comité d'experts.

- La lettre de demande d'AMM de l'entreprise ;
- Le résumé de l'évaluation des données fournies par le demandeur qui doit porter au minimum sur les éléments suivants :
  - Les spécifications de la matière première et du produit fini, accompagnées de toute note sur tout sujet que l'évaluateur juge inacceptable ;
  - Les données de stabilité, la durée de vie exprimées par le demandeur et celles recommandées par l'évaluateur ainsi que les conditions de stockage ;
  - Les preuves sur l'interchangeabilité et leur évaluation ;
  - L'information sur le produit avec les commentaires de l'évaluateur et ses recommandations ;
  - Des informations sur le développement du médicament, les activités de fabrication ;
- Les résultats du contrôle de la qualité du produit ;
- Les conclusions des inspections éventuelles réalisées sur les activités de production ;
- Les recommandations finales de l'évaluateur justifiées par les informations fournies dans son rapport et les informations fournies par le demandeur.

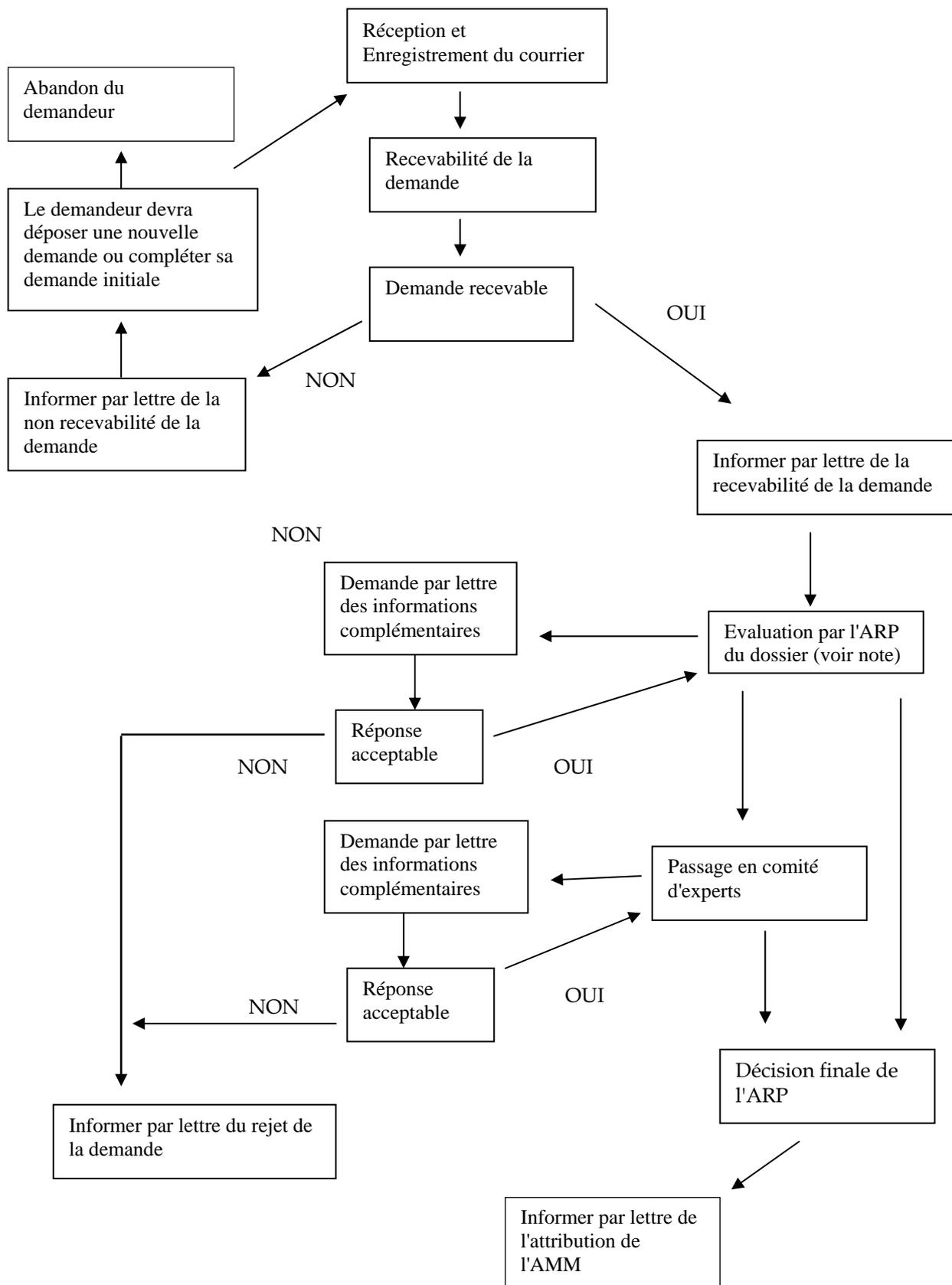
### **Décision de l'ARP**

La personne investie des pouvoirs décisionnels va octroyer ou non l'AMM, en fonction des informations recueillies et sur la base des évaluations effectuées en interne, en externe et des avis du comité. Cette décision doit être argumentée, documentée et basée sur l'ensemble de la documentation concernant le médicament faisant l'objet de la demande.

### **Notification de la décision**

L'ARP pourra s'inspirer des modèles de lettre fournis en annexe (ML 4 et s. - Annexe 7) pour rédiger les lettres d'acceptation ou de rejet.

**Figure 2 Traitement d'une demande pour une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement**



Note : Le passage en comité n'est pas obligatoire, par exemple dans le cas de modification mineure.

### 4.3. Evaluation des données sur la qualité

Le demandeur doit fournir toutes les données techniques sur la qualité, demandées par les textes légaux et décrites dans les lignes directrices, pour être évaluées. Dans certains cas, l'ARP demande également la fourniture d'échantillons de sorte que, en cas de problème, l'ARP puisse faire analyser un de ces échantillons, par un laboratoire de contrôle de qualité.

Le Chapitre 5. de cet ouvrage détaille de manière très exhaustive le contenu d'une demande des données nécessaires pour évaluer la qualité. Voici les principales catégories de données portant sur la qualité qu'il est souhaitable de demander :

- Spécifications du principe actif, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires et du produit fini ;
- Les procédures d'analyses (principe actif, produit fini) pour le contrôle des échantillons ainsi que leur validation ;
- Les impuretés, leur nature, et les procédures d'analyses utilisées pour les détecter et les quantifier. Il est important de savoir si les impuretés sont des produits de dégradation ou de contamination d'une autre source, et une justification des limites acceptables ;
- Les sites de fabrication des principes actifs, des produits intermédiaires (comme les granules) et du produit fini ainsi que les sites alternatifs ;
- Les données de stabilité ;
- Le projet des articles de conditionnement imprimés.

Après réception par l'ARP des données sur la qualité, la procédure d'évaluation dépendra (1) de l'origine du produit, selon qu'il est importé ou produit localement, et (2) selon que l'ARP entend dépendre d'un rapport ou d'une décision prise par une autre autorité nationale. Les recommandations mentionnées dans les deux chapitres suivants sont résumées par les arbres de décision des Figures 3 et 4.

Si une ARP a décidé des conditions dans lesquelles elle accepte de dépendre des décisions prises par d'autres autorités nationales, elle doit procéder de cette façon dans tous les cas sauf exception. Il est important pour l'ARP de suivre les mêmes processus décisionnels si elle veut pouvoir démontrer qu'elle prend des décisions de manière reproductible.

L'ARP doit appliquer les mêmes normes de qualité, de sécurité et d'efficacité quelle que soit l'origine des produits, importés ou produit localement. C'est une question d'équité, comme il est discuté plus haut dans le Chapitre 2.4 sur l'équité.

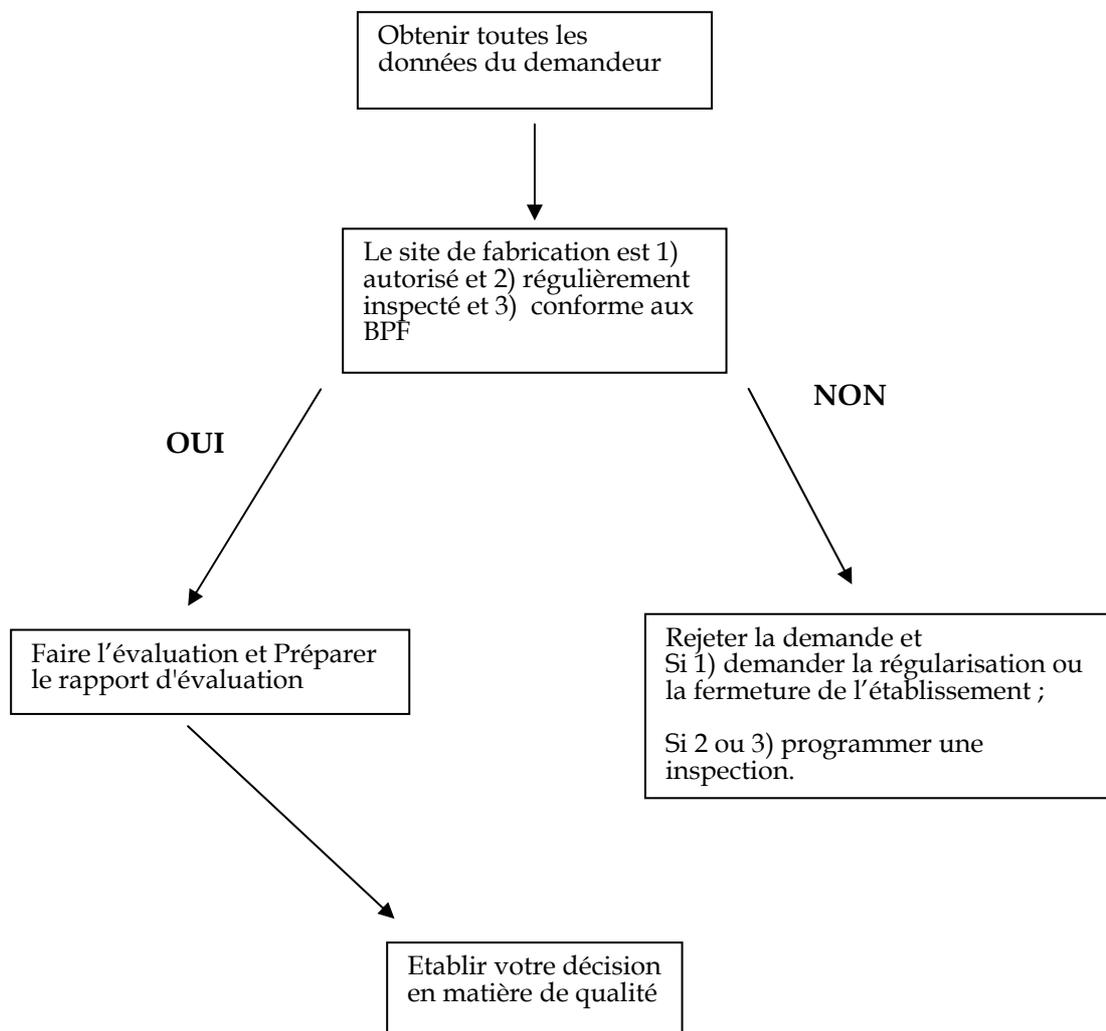
#### 4.3.1. Produits de fabrication locale

Quand un produit est fabriqué localement y compris le conditionnement, l'ARP doit évaluer les données par elle-même. Elle doit aussi s'assurer que le site de fabrication locale possède bien une autorisation de fabriquer et qu'il respecte les BPF. Si le produit a été autorisé dans un autre pays, l'autorité peut en fonction de sa stratégie d'évaluation soit prendre en compte le rapport d'évaluation de l'autorité de ce pays, soit prendre en compte la décision prise par l'autorité de ce pays, afin de compléter ou non sa propre évaluation.

L'ARP doit également prendre en compte dans l'élaboration de sa stratégie d'évaluation pour les produits fabriqués localement le fait que le produit a été ou non développé localement.

Dans le cas où le produit a été développé à l'étranger, l'ARP de ce pays peut être considérée comme une source importante d'informations.

**Figure 3** Arbre de décision sur la qualité pour une autorisation de mise sur le marché d'un produit de fabrication locale



#### 4.3.2. Produits importés

Si l'ARP décide de prendre la décision par elle-même, elle peut en première intention s'assurer de la possibilité d'obtenir un rapport d'une autre autorité nationale. Dans ce cas, la décision sur la qualité pourra être prise assez rapidement après avoir reçu le rapport de l'autre ARP. En l'absence de rapport d'une autre autorité nationale, l'ARP conduira sa propre évaluation et prendra sa décision. Dans tous les cas, il est recommandé de ne pas émettre d'AMM en l'absence de certificat de produit pharmaceutique modèle OMS.

Quand le Certificat modèle OMS inclut l'AMM dans le pays d'origine, le demandeur doit alors garantir que le produit objet du certificat est identique en tous points avec celui du pays d'origine, ou définir et justifier toute différence. Le modèle de format de demande (voir Chapitre 5 sur le sujet) doit requérir du demandeur de donner cette garantie. L'autorité devra également s'assurer que le produit objet de la demande est identique en tous points avec celui du certificat.

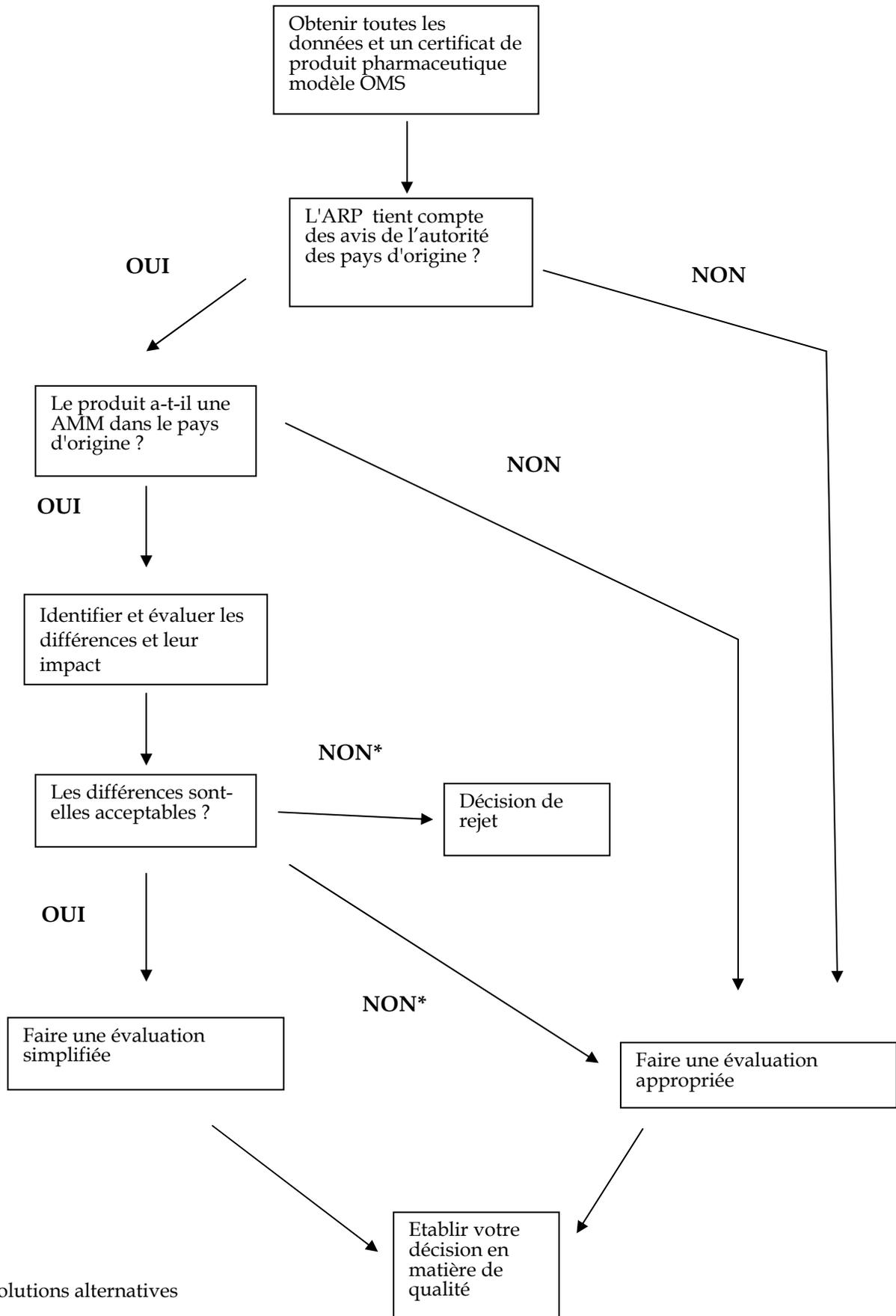
L'influence du climat sur la stabilité doit aussi être prise en compte, ainsi que les conditions locales de stockage, par exemple la présence d'un système d'air conditionné ou de locaux à température contrôlée. Si des étapes de la fabrication ont lieu localement (le conditionnement par exemple), le site doit être conforme aux lois et règlements applicables et notamment aux BPF. Enfin, l'interchangeabilité avec des médicaments locaux équivalents doit être prise en compte (voir plus loin), même si l'ARP entend s'appuyer sur le Certificat modèle OMS.

Que le Certificat modèle OMS contienne l'AMM dans le pays d'origine, ou que les différences soient mineures et justifiées, n'empêchent pas l'ARP de mener sa propre évaluation des données, comme elle le ferait pour un produit développé et fabriqué localement.

Le certificat modèle OMS doit normalement être accompagné d'une copie des informations approuvées dans le pays d'origine [46 et 47]. Elles sont à comparer aux informations fournies sur le produit proposé pour l'usage local et elles doivent être évaluées en termes d'usage local, par exemple à propos des indications.

Les informations sur l'AMM dans d'autres pays fournissent aussi un certain degré d'assurance sur la qualité du produit mais également sur les conditions liées à l'attribution de l'AMM ou les engagements du demandeur. Cependant même si on accepte de dépendre de l'autorisation accordée dans un autre pays, le demandeur doit pouvoir garantir que les lots importés sont au moins de la même qualité et, à moins de fournir de nouvelles données, sont de la même origine de fabrication, y compris l'origine des matières premières. On ne doit pas le supposer. Il est recommandé de *ne pas* délivrer d'autorisation sur la simple base d'une AMM obtenue dans un autre pays, c'est à dire sans Certificat modèle OMS.

Figure 4 Arbre de décision sur la qualité pour une autorisation de mise sur le marché d'un produit importé



### 4.3.3. Contrôle des échantillons et inspections BPF

Les résultats de ces contrôles effectués sur les principes actifs ou sur les produits finis doivent être commentés par les analystes et les responsables du laboratoire pour être transmis aux évaluateurs et intégrés dans le rapport d'évaluation consolidé. De la même manière, les résultats des inspections diligentées dans le cadre d'une AMM doivent être reportés et commentés dans un rapport d'inspection qui sera transmis aux évaluateurs pour être intégrés tout ou en partie dans le rapport final de l'ARP.

### 4.4. Qualité des matières premières

La qualité des matières premières est un élément fondamental de la qualité des médicaments. En particulier les matières premières doivent être conformes à une monographie d'une pharmacopée reconnue par l'ARP s'il existe une monographie pour ce produit. Ceci est très important pour les principes actifs.

Les fabricants du produit fini doivent garantir que chaque lot de matière première a été testé pour vérifier sa conformité aux spécifications d'identité, de titre, ou de pureté ainsi que d'autres paramètres *avant* son emploi. Parmi d'autres paramètres de la qualité on peut mentionner par exemple la taille des particules d'un principe actif peu soluble, ou bien les limites de viscosité d'une solution.

Selon les lignes directrices des BPF, toute expédition de matières premières doit être accompagnée de la liste des lots ou des numéros de contrôle, des certificats d'analyse [72] du ou des lots. Les instructions BPF de l'OMS permettent de s'appuyer sur les certificats d'analyse du fabricant pour autant que les résultats des tests du fabricant soient validés périodiquement. Même si il est possible de prendre en compte les résultats du fournisseur, le fabricant du produit fini doit conduire au minimum des analyses d'identification sur chaque matière première.

Pour démontrer la qualité des principes actifs aux autorités lorsqu'il existe un problème de confidentialité entre le fabricant de principe actif et son client pharmaceutique (le demandeur d'AMM), des procédures confidentielles de dépôt de données, appelées "Drug Master File" (DMF) ont été élaborées et peuvent être mise en place par l'ARP (voir encadré).

Cela suppose pour l'ARP des charges administratives et techniques supplémentaires et de nouvelles contraintes notamment liées à la confidentialité des données fournies qui peuvent être compensées par une centralisation des évaluations des substances actives au sein de l'ARP en réduisant les duplications lors des évaluations successives avec la même source de principe actif.

#### *Qu'est ce qu'un DMF ?*

Un DMF (ou dossier confidentiel de substance active à usage pharmaceutique) est un dossier confidentiel déposé directement par un fabricant ou par son représentant officiel auprès des autorités, en support d'une demande d'AMM. Un DMF n'est jamais examiné de façon indépendante mais toujours en relation avec un dossier de médicament. Un DMF n'est jamais approuvé en tant que tel mais seulement accepté en relation avec un dossier d'AMM. Il existe différents types de DMF et essentiellement deux formats de dossiers selon les pays suivants :

**Union Européenne :** la note explicative décrivant la procédure ainsi que le format et contenu du dossier confidentiel a été révisée en 2004. La procédure et le dossier correspondant sont appelés désormais "ASMF" (Active Substance Master File) au lieu d'EDMF dans le passé. La procédure de l'Union européenne, comme son nom l'indique, couvre seulement les principes actifs et n'est pas ouverte à d'autres types de substances ou matériaux. Tous types de principes actifs peuvent être décrits dans un ASMF exceptés les principes actifs biologiques qui sont hors champ de la procédure [45].

L'objectif principal de la procédure européenne est de garantir la protection du savoir-faire industriel du fabricant de principe actif et en même temps permettre au demandeur d'AMM d'avoir accès à certaines données pour prendre l'entière responsabilité de son médicament. Par contre, l'ARP a accès à toute l'information pour évaluer la qualité du principe actif utilisé dans le médicament compte tenu de l'usage de ce dernier.

C'est ainsi que l'ASMF est physiquement divisé en deux parties : fermée et ouverte. La partie fermée contient les données confidentielles sur le procédé de fabrication du principe actif, la qualité des ingrédients utilisés au cours de la synthèse, les contrôles en cours et la validation du procédé. La partie ouverte devra contenir un bref résumé du procédé, les spécifications, les méthodes analytiques, le conditionnement et les données de stabilité. Sur l'ensemble du dossier, l'adéquation entre le procédé de synthèse et les spécifications de contrôles devra être démontrée.

Le fabricant du principe actif pharmaceutique (PA) dépose à l'ARP la partie ouverte, la partie fermée ainsi que la lettre d'accès au nom du demandeur d'AMM d'un médicament spécifique. En parallèle, il fournit au demandeur la partie ouverte et la lettre d'accès. Ce dernier à son tour inclut la partie ouverte dans la section PA de son dossier pharmaceutique ainsi que la lettre d'accès. Par le biais de la lettre d'accès, le fabricant du PA donne l'autorisation à l'ARP d'examiner le contenu confidentiel de l'ASMF en support du dossier d'AMM du demandeur. Dans la lettre d'accès le fabricant s'engage également à respecter la constance de la production et d'informer le demandeur d'AMM ainsi que l'ARP de toute modification.

Le passage par la procédure ASMF dans l'Union Européenne n'est pas obligatoire même si l'ARP l'a instituée.

**Canada :** quatre types de DMF existent : type I pour les principes actifs et les intermédiaires de synthèse, type II pour les systèmes de contenant-contenu (conditionnements) et leur composants, type III pour les excipients, type IV pour les produits finis. Le formatage en deux parties fermée et ouverte s'applique aux DMF de type I et IV.

**USA :** le système DMF aux Etats-Unis est le plus ancien. Cinq types de DMF existent, le type I sur les sites de fabrication n'est plus être en vigueur. Les autres types de DMF sont : type II pour les principes actifs, les intermédiaires de synthèse ou les produits finis, type III pour les matériaux de conditionnement, type IV pour les excipients, arômes, colorants, type V pour certaines informations qui pourraient être référencées dans d'autres dossiers.

Le DMF américain est un dossier unique qui n'est pas divisé en parties fermée et ouverte. Par ailleurs, l'U.S. FDA ne réglemente pas l'information que le fabricant doit fournir à son client pharmaceutique (voir l'adresse <http://www.fda.gov/cder/dmf/> pour plus d'informations).

Les principes actifs devraient normalement provenir de leur fabricant plutôt que d'intermédiaires. Cependant il est vrai que ce n'est pas toujours possible. En conséquence,

l'OMS recommande aux fabricants de tester chaque lot de principe actif conformément à ses spécifications (c.-à-d. faire tous les contrôles, pas seulement vérifier l'identité) dans les cas suivants :

- Le lot a été fourni par un intermédiaire et non pas directement d'un fournisseur qualifié, d'autant plus que le fabricant du produit fini ne connaît pas le fabricant du principe actif ou
- Il n'est pas possible de s'assurer de la fiabilité des analyses réalisées par le fabricant.

Les certificats émis par le fabricant du principe actif doivent être conservés par le fabricant du produit final pour chaque lot de principe actif, au moins pendant la durée de vie de tous les lots de produit fini où ce lot de principe actif a été utilisé.

Il est recommandé d'inclure dans les contrats pour la fourniture des matières premières des conditions sur la qualité, comme par exemple « ... doivent être conformes aux normes actuelles des pharmacopées internationales [65], ou européenne (voir encadré), ou indienne, ou japonaise ou américaine ». Les lots qui ne seront pas conformes seront retournés au fournisseur, à ses frais.

#### *Qu'est-ce que le Certificat Européen de Conformité (CEP) ?*

La Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM), après le dépôt d'un dossier sur la production de principes actifs [43] par une synthèse particulière dans un site donné, pourra déterminer si la monographie de la pharmacopée européenne s'applique à ce produit pour vérifier que la qualité du PA est adéquate pour une utilisation dans un médicament. Cela est particulièrement important pour l'évaluation des impuretés des principes actifs [76 et s.]. Si le secrétariat de la DEQM décide que la monographie est applicable, il émettra un certificat de conformité. Si la monographie en vigueur ne permet pas une vérification complète de la pureté des principes actifs (par exemple due à nouvelle voie de synthèse), les impuretés additionnelles seront mentionnées dans le certificat et les procédures d'analyses seront jointes.

Si le principe actif d'une nouvelle source n'est pas encore utilisé pour fabriquer des médicaments en Europe, le profil d'impuretés doit être qualifié. Pour toute impureté de plus de 0,15% la preuve de qualification doit être apportée soit :

- par comparaison à celles listées dans la monographie en vigueur ;
- par comparaison au profil des impuretés du principe actif d'autres sources déjà commercialisés en Europe ;
- par qualification toxicologique. Dans ce cas, les demandeurs devront inclure des informations sur la toxicité potentielle des impuretés.

Un laboratoire pharmaceutique qui obtient un certificat de conformité est en droit de demander le rapport d'évaluation de DEQM (« rapport A »). Si une ARP demande ce rapport à un laboratoire pharmaceutique, au demandeur du CEP ou à l'EDQM, l'ARP pourra, à partir du contenu du rapport, vérifier les éléments qui ont servi de base à la délivrance de ce certificat de conformité.

Un élément important de cette procédure est également que le fabricant doit accepter d'être inspecté par la DEQM.

L'OMS et les ARP vérifient que le Certificat Européen de conformité qui mentionne l'existence des annexes soit bien accompagné des dites annexes.

Les CEP sont reconnus par tous les Etats signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne et par l'UE. D'autres pays comme le Canada, l'Australie, la Nouvelle Zélande, la Tunisie et le Maroc, ont également choisi de les reconnaître.

Les dispositions relatives à cette procédure sur la certification sont décrites dans une résolution du conseil de l'Europe [44].

#### **4.5. Article de conditionnement**

Les articles de conditionnement doivent porter les mentions légales définies dans la législation nationale. Elles doivent comprendre au minimum les informations mentionnées dans les BPF de l'OMS [38]. Voici une liste plus détaillée des mentions susceptibles d'être apposées sur le conditionnement extérieur :

- la dénomination du médicament, suivie de la dénomination commune internationale recommandée par l'OMS ;
- le mode d'administration ;
- la composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
- la forme pharmaceutique et le contenu en poids, volume ou unité de prises ;
- la liste des excipients ayant un effet notoire ;
- l'indication d'utilisation ;
- une mise en garde spéciale si nécessaire ;
- le numéro du lot de fabrication ;
- la date de péremption ;
- les précautions particulières de conservation, d'élimination des produits non utilisés ou des déchets provenant de ces produits ;
- le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM ;
- le nom et l'adresse du fabricant ;
- le numéro de l'AMM.

Si le conditionnement est trop petit, par exemple si son volume est égal ou inférieur à 10ml, la législation peut définir que certaines informations ne seront pas inscrites. Si l'article de conditionnement extérieur porte toutes les informations prévues, le conditionnement primaire pourra ne porter que certaines informations. Un logo qui identifie le laboratoire pharmaceutique sans ambiguïté peut également être acceptable.

#### **4.6. Données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques**

Il n'est pas nécessaire de demander la présentation de toutes les données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques pour l'AMM de médicaments dont les indications sont bien établies, contenant des principes actifs bien connus.

On peut faire des exceptions dans des cas particuliers comme lorsqu'une nouvelle indication ou une nouvelle catégorie de patient (pédiatrique) est revendiquée, ou lors de l'utilisation dans une nouvelle association, ou si des données récentes modifient la perception qu'on avait du rapport bénéfice/risque (sécurité/efficacité) du produit. Dans ces cas là, l'ARP peut

économiser ses moyens en vérifiant auprès d'autorités avec lesquelles elle est liée si elles ont déjà préparé un rapport scientifique sur les mêmes données.

Les demandes d'AMM de médicaments consistant en des associations à doses fixes doivent être considérées et traitées par l'ARP avec la plus grande attention. Plusieurs scénarios sont envisageables en fonction de la combinaison proposée et décrits dans des lignes directrices spécifiques sur les associations à doses fixes publiées par l'OMS [19]. En fonction des scénarios, certaines demandes pourront être considérées comme un médicament innovant et d'autres comme des médicaments multisources. Les données à fournir par le demandeur vont alors être différentes en fonction de ces scénarios.

La justification du choix de cette combinaison doit être acceptable pour l'ARP notamment en démontrant :

- que la combinaison et les doses de chaque composant sont adaptées au traitement d'une population de patient bien identifiée,
- que l'association présente un avantage démontré par rapport à chaque composant pris séparément en termes d'activité thérapeutique, de sécurité et de respect du traitement.

Si le produit est une autre marque d'un produit connu (même principe actif, même forme pharmaceutique et même concentration), il n'est pas nécessaire de demander toutes les données sur la sécurité et l'efficacité. Cependant le demandeur doit fournir des résumés des données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques tirées de la littérature, pour l'ARP. Les résumés doivent être dûment référencés, et des copies des documents clés doivent être jointes. L'autorité peut indiquer dans ses lignes directrices, quand elle ne souhaite pas recevoir ce type d'information.

## **4.7. Evaluation de l'information sur le produit**

### **4.7.1. Généralités**

L'information sur le produit (IP) est un document clé dans le processus réglementaire. Il est le moyen utilisé par l'ARP pour arriver à un accord avec le demandeur sur les conditions d'utilisation, y compris les indications, la population des malades, les contre-indications, les avertissements, etc., établis sur la base des données de sécurité et d'efficacité. L'information sur le produit définit aussi les éléments que le titulaire de l'AMM doit respecter dans la promotion de son produit et dans une large mesure elle indique comment employer le produit en pratique clinique.

C'est un moyen de communication entre les fabricants et les professionnels de la santé, en particulier les prescripteurs ; ces documents doivent être accessibles au public. Il faut inciter les titulaires d'AMM à rendre l'information sur le produit disponible sur simple demande des patients et des praticiens médicaux. Il est souhaitable que l'ARP publie des informations approuvées sur le produit si ses moyens le permettent et qu'elle les publie aussi sur son site Internet.

### **4.7.2. Base légale**

L'information sur le produit doit normalement être définie dans la réglementation et son contenu être précisé dans des lignes directrices nationales. Les lignes directrices pourront alors être révisées selon les besoins. Les informations minimum demandées doivent être

celles listées dans le modèle de document d'information sur le produit dont on trouvera un exemple dans celles de l'OMS intitulées « Modèle d'information sur la notice de produit » [49]. Une copie de l'information sur le produit approuvée sera annexée à l'AMM quand elle sera délivrée par l'ARP.

L'avis du comité d'experts sera utile pour finaliser le document IP. De plus il existe de nombreux documents publiés par des sources indépendantes disponibles publiquement et utilisables comme références.

#### **4.7.3. Soumission du texte par les demandeurs**

Une demande d'AMM doit contenir une proposition de texte de l'information sur le produit (voir Chapitre 5. sur le contenu de la demande). Ce texte se présente sous la forme d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP ou Summary of Product Characteristics en anglais). Le texte sera étudié lors de l'évaluation et le texte final autorisé deviendra une partie intégrante de l'AMM. Le texte final de l'information sur le produit reflète le résultat du processus d'évaluation et il est une référence clé entre l'ARP et le détenteur de l'AMM sur les conditions de la mise sur le marché. L'information sur le produit ne peut être modifiée sans l'autorisation de l'ARP.

S'il existe une ligne directrice nationale dans un domaine thérapeutique donné (par exemple le traitement de l'hypertension), il faut en tenir compte lors de l'évaluation de ce texte. Les demandeurs peuvent soumettre à tout moment des textes séparément pour chaque forme pharmaceutique et chaque concentration. Mais pour garantir la cohérence de l'information, l'ARP peut demander de ne développer qu'un seul texte pour un principe actif donné ou pour une combinaison à doses fixes, incluant dans ce texte toutes les formes pharmaceutiques et toutes les concentrations, tout en soulignant les différences, quand il y a lieu, dans les indications, les contre-indications, etc. selon les circonstances. Il sera aussi plus pratique de se conformer au IP lors du développement du matériel ou du support publicitaire ou pour donner des informations aux prescripteurs.

#### **4.7.4. Contenu de l'information**

Les informations fournies sur le médicament ne doivent jamais faire allusion à des indications non autorisées (non documentées), elles ne peuvent être d'ordre spéculatif non plus. Des comparaisons en défaveur d'autres produits doivent être évitées ; elles ne sont autorisées que si elles sont corroborées par des évidences cliniques indiscutables, dont la documentation est disponible dans la littérature, car un tel avantage pourra être utilisé ultérieurement en promotion (voir plus bas).

Tout médicament doit obligatoirement être accompagné d'une notice excepté lorsque toutes les informations requises figurent directement sur l'emballage. Cependant sa rédaction doit être envisagée avec une certaine souplesse.

Cette notice reprend certaines informations devant figurer sur l'emballage, auxquelles s'ajoutent :

- la catégorie pharmaco--thérapeutique du médicament ;
- les indications thérapeutiques ;
- les informations devant être connues avant la prise du médicament à savoir :

- les contre-indications ;
- les précautions d'emploi ;
- les effets indésirables en cas de prise du médicament simultanément avec d'autres médicaments, de l'alcool ou une autre substance ;
- les mises en garde spéciales ;
- les effets du médicament sur la vigilance ;
- la liste des excipients prévue par les lignes directrices publiées sur les excipients à effet notoire.

Ces informations tiennent compte de certaines catégories d'utilisateur telles que les enfants ou les femmes enceintes.

- les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament telles que :
  - la posologie ;
  - le mode et la fréquence d'administration ;
  - la durée du traitement ;
  - l'action à entreprendre en cas de prise non conforme à la prescription ;
  - l'indication si nécessaire du risque d'un syndrome de sevrage.

la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

Le conditionnement extérieur et la notice ne peuvent comporter de mention présentant un caractère promotionnel.

On trouvera des conseils pertinents sur la rédaction et le contenu des notices ou de l'Information Produit dans les lignes directrices publiées par plusieurs ARP et notamment [50 et s.]

**Voici, à titre d'exemple, les éléments tirés du contenu européen du résumé des caractéristiques du produit:**

- 1) Dénomination du médicament
- 2) Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament
- 3) Forme pharmaceutique
- 4) Propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique :
  - 4.1. Propriétés pharmacodynamiques ;
  - 4.2. Propriétés pharmacocinétiques ;
  - 4.3. Données de sécurité.
- 5) Informations cliniques :
  - 5.1. Indications thérapeutiques ;
  - 5.2. Contre-indications ;
  - 5.3. Effets indésirables (fréquence et gravité) ;
  - 5.4. Précautions particulières d'emploi et précautions devant éventuellement être prises par le patient ;
  - 5.5. Utilisation en cas de grossesse et de lactation ;
  - 5.6. Interactions médicamenteuses et autres ;
  - 5.7. Posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants ;
  - 5.8. Surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes) ;

- 5.9. Mises en garde spéciales ;
- 5.10. Effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines.
- 6) Informations pharmaceutiques :
  - 6.0. Liste des excipients ;
  - 6.1. Incompatibilités majeures ;
  - 6.2. Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois ;
  - 6.3. Précautions particulières de conservation ;
  - 6.4. Nature et contenu du conditionnement primaire ;
  - 6.5. Précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu.
- 7) Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l' AMM
- 8) Numéro de l'AMM
- 9) Date de l'autorisation/ du dernier renouvellement
- 10) Date de révision du texte.

#### **4.7.5. Publicité basée sur l'information sur le produit**

Le texte de l'information sur le produit sert de base au développement des matériels d'information destinés aux professionnels de la santé et au public (quand c'est autorisé). Il vise à assurer une utilisation du produit sûre et efficace. Le contenu du matériel de promotion et d'information sur le produit doit être cohérent avec le texte final approuvé, même si le vocabulaire peut varier quelque peu. Cette obligation doit être clairement mentionnée comme étant une condition de l'AMM par exemple sous la forme suivante : *Le titulaire de l'AMM s'engage à ce que toute promotion du dit médicament doit être conforme à l'information approuvée.*

Le contrôle de la publicité par l'ARP demande des moyens énormes allant bien au-delà des possibilités de n'importe quelle autorité, même les mieux équipées. Aussi la forme de contrôle la plus courante est la vérification par échantillonnage, accompagnée d'un mécanisme permettant aux associations professionnelles et aux organisations non gouvernementales de rapporter tout cas de publicité non éthique. Pour que ce mécanisme fonctionne bien, il faut :

- a) que toute information approuvée soit facilement accessible au public,
- b) que des sanctions équitables soient appliquées quand on relève des infractions.

Les méthodes de promotion ou de communication sur les médicaments font de plus en plus appel aux technologies de l'information, l'OMS a publié des guides simples sur les médicaments et l'Internet<sup>1</sup>.

#### **4.7.6. Cohérence dans l'étiquetage du produit fini**

Les articles de conditionnement imprimés doivent être cohérents avec la nature du produit et avec l'information approuvée. Voici quelques exemples de déviations :

- L'étiquette mentionne un stéroïde particulier alors que l'information sur le produit parle d'un ester d'acétate du stéroïde ;

---

<sup>1</sup> "Médicaments et Internet - Guide pour trouver une information responsable" (WHO/EDM/QSM/99.4)

- L'étiquette demande de diluer le produit avant de l'injecter alors que l'information sur le produit ne parle que d'une administration intraveineuse ;
- L'information sur le produit dit qu'il ne peut être employé chez les enfants alors que le nom commercial implicitement suggère son usage en pédiatrie ;
- L'information sur le produit parle de dose de 25mg alors que le produit est en capsules de 50mg ;
- L'information sur le produit recommande de prendre 5ml deux fois par jour pendant trois jours alors que me flacon contient 25ml sous forme liquide.

#### 4.7.7. Comparaison avec l'information existante sur le produit

Il n'est pas acceptable d'avoir sur un même marché des informations incohérentes entre elles sur des différents produits interchangeables disposant d'AMM délivrées à des titulaires différents.

L'évaluation de l'information produit doit notamment consister à comparer l'information sur le nouveau médicament avec celle du médicament de comparaison, et à évaluer les différences avec soins et leurs justifications. Des amendements doivent être demandés si nécessaire. En général, l'une des informations sur le produit est à revoir, parfois les deux de manière à éliminer les écarts et qu'elles se ressemblent le plus possible.

Pour un tel exercice, on se référera à des sources indépendantes, fiables et complètes, qui peuvent être dans la littérature ou toute autre forme de révision. En pratique, on fait référence à des ouvrages médicaux standards, ou de pharmacologie, au dictionnaire national des médicaments, et tout formulaire national des médicaments. Si l'information sur ce produit est disponible dans un autre pays, en particulier un pays avec une ARP bien équipée, on pourra demander une copie de cette information pour comparer.

Quand un produit vient de perdre la protection du brevet, l'information sur le produit de l'innovateur est un bon point de départ pour développer l'information d'un produit multisources. Une façon pratique de s'assurer que tous les produits multisources contenant le même principe actif ou la même association à doses fixes ne contiennent pas des informations contradictoires est décrite dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Garantir la cohérence de l'information de produits multisources**

L'information Produit (IP) est un document unique, dans le domaine public, contenant des informations sur les dosages et les formes galéniques, selon le cas, applicables à tous les produits contenant la même substance active ou la même association à doses fixes.

Un produit de « référence » est identifié par substance ou association à doses fixes. Le produit de « référence » est plutôt le produit princeps, mais il peut être un autre produit si l'inventeur n'est pas identifiable. Les documents IP doivent être développés pour tous les produits de « référence ».

Les demandeurs de produits multisources utiliseront les IP des produits de « référence » pour préparer et soumettre leurs notices en vue de l'AMM ou de sa mise à jour. Il est de la responsabilité du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché du produit de référence de maintenir à jour l'IP.

Il appartient aux titulaires de l'Autorisation de Mise sur le Marché de produits multisources de mettre à jour leurs notices dans un délai défini à la suite de la publication d'une mise à jour du document d'IP.

A ce sujet on notera avec intérêt que selon le décret de la Food, Drug, and Cosmetic Act américaine et selon la réglementation de la FDA, un médicament générique faisant l'objet d'une demande "abrégée" doit normalement porter les mentions identiques que le produit original<sup>2</sup>.

Des modifications de l'information sur le produit qui ajoutent de nouvelles restrictions de sécurité seront autorisées suivant une procédure d'urgence avec les justificatifs à fournir à l'ARP. Le modèle de la lettre de notification d'AMM (ML 4 - Annexe 7) prévoit cette disposition.

#### **4.7.8. Information du patient et notice**

Toutes les informations fournies aux patients et en particulier celles figurant sur la notice de doivent être cohérentes avec l'information approuvée dans le cadre de l'AMM attribuée au médicament. Ces informations doivent respecter les lignes directrices de l'OMS sur les *critères éthiques applicables à la promotion des médicaments* [49].

#### **4.7.9. Mode opératoire**

La check-list 5.6 (Annexe 5) concerne l'information sur le produit, l'information des patients et la notice, et les aspects cliniques. Avant de commencer leur évaluation, il est conseillé aux évaluateurs de lire le document OMS susmentionné.

### **4.8. Evaluation de l'interchangeabilité**

Tout nouveau médicament multisource (générique) doit être de qualité et être aussi sûr et efficace que le produit original. La notion d'interchangeabilité est plus évidente quand un patient est susceptible de changer de marque, par exemple dans les situations suivantes :

- Le médecin prescrit sous Dénomination Commune Internationale ou nom générique ;
- La législation autorise la substitution par un générique ;
- La même marque n'est pas toujours disponible ;
- A l'hôpital, on donne aux patients le produit qui est en stock, parfois la marque peut changer ;
- Le patient se voit prescrire une marque différente lorsqu'il quitte l'hôpital.

Plusieurs lignes directrices de l'OMS sur les « produits pharmaceutiques multisources (génériques) » proposent des recommandations relatives à l'interchangeabilité et notamment *les lignes directrices concernant les critères d'homologation des médicaments multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité* [31 et s.]. L'autorité doit veiller à prendre en compte la version la plus récente de ces lignes directrices.

Ces lignes directrices font état de nombreux points importants sur l'interchangeabilité qui sont notamment :

- Le choix du médicament de comparaison [34 et 35] ;
- La conformité aux normes de qualité appropriées et au minimum aux normes de la pharmacopée ;
- La stabilité ;

---

<sup>2</sup> <http://www.fda.gov/cder/guidance/3703fnl.htm>

- Les différences possibles du potentiel de sensibilisation provenant de l'emploi de certain excipient ;
- L'équivalence thérapeutique, selon le cas, en termes de bioéquivalence, de pharmacodynamie, de clinique ou de taux de dissolution *in vitro* ;
- L'information sur le produit et son étiquetage.

#### 4.8.1. Sélection du médicament de comparaison

L'OMS a émis des recommandations, dans les lignes directrices précitées, pour sélectionner le médicament de comparaison pour évaluer l'interchangeabilité. Le médicament innovant est le choix le plus logique car il a bénéficié d'une AMM sur la base d'une documentation présentée pour démontrer son efficacité, sa sécurité et sa qualité (conformité). Cette documentation a été évaluée et jugée acceptable au regard des normes en vigueur à l'époque. Ce choix n'est cependant pas toujours possible car le médicament innovant peut ne pas être identifié ou ne pas être présent sur le marché.

L'OMS ne recommande pas, dans la mesure du possible, de choisir comme médicament de comparaison un médicament multisource préalablement autorisé, si un médicament innovant est disponible sur le marché. Ceci pourrait en effet diminuer progressivement la similarité entre les futurs médicaments multisources et limiter l'interchangeabilité avec le médicament innovant.

Les dernières lignes directrices publiées par l'OMS recommandent à l'ARP les options suivantes par ordre de préférence

- i- de choisir le médicament innovant pour lequel la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été établies dans le cadre d'une AMM national ;
- ii- de choisir le médicament de comparaison de l'OMS, dans la liste des produits OMS de comparaison, pour lequel une AMM a été délivrée sur la base d'une démonstration de sa qualité, sa sécurité et son efficacité ;
- iii- de choisir le médicament innovant pour lequel une AMM a été délivrée par une ARP reconnue (ICH et associées) considérée comme "réfèrent" ;
- iv- Dans le cas où aucun produit innovant ne peut être identifié au regard des modalités précédentes, le choix du produit de comparaison doit être justifié par le fabricant.

Il est cependant de la responsabilité de l'ARP de décrire dans des lignes directrices les modalités qu'il souhaite voir mises en œuvre pour effectuer la sélection des médicaments de comparaison. Ces modalités peuvent suivre ou bien être adaptées des recommandations de l'OMS en fonction de la situation des pays. Dans le cas contraire, chaque demandeur serait amené à faire un choix arbitraire du produit de comparaison, ce qui serait préjudiciable pour les parties intéressées notamment en termes de délai ou de démonstration de l'interchangeabilité.

#### 4.8.2. Qualité

De nombreuses options sur le contrôle de la qualité ont été évoquées dans ce manuel. Il n'y aucune objection à demander que les médicaments multisources respectent les normes internationales de qualité comme tout autre produit. Toute différence de spécifications doit être regardée à la lumière de ses implications possibles sur l'interchangeabilité. Par exemple, un taux de dissolution plus rapide peut conduire à des différences des taux plasmatiques dans le temps, ce qui peut avoir des conséquences sur son action, selon le principe actif.

### 4.8.3. Stabilité

La stabilité doit être étudiée lors de l'évaluation de la qualité avant la mise sur le marché. On doit disposer des données recommandées dans les lignes directrices de l'OMS [26]. Des durées de validité différentes sont acceptables pour un même produit provenant de différents fabricants pour autant que les durées revendiquées soient justifiées par la documentation fournie.

### 4.8.4. Excipients différents

Des produits de marques différentes contiennent habituellement des excipients différents. Il est difficile d'éliminer complètement les réactions idiosyncrasiques aux excipients, mais on peut les minimiser en utilisant des excipients connus pour entraîner un taux peu élevé de réactions.

Les informations sont disponibles dans la littérature [59 et s.]. L'ARP pourra demander dans ses lignes directrices des données particulières sur les nouveaux excipients et notamment sur leur sécurité, voir par exemple le *guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product* [57]. Certaines ARP peuvent avoir déjà émis un rapport scientifique sur les informations sur les nouveaux excipients.

### 4.8.5. Equivalence thérapeutique

Il est souhaitable que les médicaments équivalents pharmaceutiques, sur un même marché, soient interchangeables. Cette interchangeabilité doit être étudiée par l'ARP lors de l'évaluation des demandes d'AMM, en vue de démontrer leur équivalence thérapeutique.

Si un produit sur le même marché a déjà été complètement évalué en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité (bien souvent il s'agit du produit princeps), il sera le produit de comparaison à retenir. Il peut cependant arriver que les fabricants mettent sur le marché dans différents pays le même produit mais avec des caractéristiques différentes. Si l'étude d'équivalence a été faite pour un produit disponible dans un autre pays, le demandeur devra donner des preuves démontrant clairement la valeur de telles études.

Dans certains cas, il n'est pas nécessaire d'avoir exactement les mêmes valeurs de biodisponibilité pour parler de médicaments équivalents. La définition de la bioéquivalence autorise ce qui suit :

*Deux produits pharmaceutiques sont bio-équivalents s'ils sont équivalents sur le plan pharmaceutique et si leur données de biodisponibilité, après administration de la même quantité molaire, sont similaires au point que les effets attendus soient essentiellement semblables.*

Si les études montrent que la biodisponibilité du nouveau produit n'est pas semblable à celle du produit existant équivalent, il est d'usage de demander l'avis du comité des experts pour décider si on peut parler de bioéquivalence.

Il est parfois difficile d'établir la bioéquivalence de certains produits, comme pour les produits à libération prolongée. D'autres produits nécessitent de faire preuve d'une grande précision, comme les anticoagulants ou les anticonvulsivants, dont la courbe de réaction à la dose est très rapide ou qui ont un index thérapeutique bas. Certaines ARP se contentent de déclarer ces produits non interchangeables.

Mais pour certains pays aux ressources faibles et aux capacités de distribution limitées, il serait irréaliste de croire que le même produit sous la même marque sera toujours disponible pour un même patient. Il est important de collecter les avis du personnel de santé primaire et des pharmaciens responsables de la distribution (par exemple les membres du comité des experts).

Déclarer interchangeables des produits parce qu'ils sont simplement distribués dans des zones reculées n'est pas une solution sous prétexte que les études manquent dans les marchés plus petits. Il sera plus approprié de demander au comité des experts son opinion sur les avantages et les risques d'autoriser dans ce cas la mise à disposition de marques multiples avant que l'ARP ne statue.

Lors de l'évaluation de la bioéquivalence, les évaluateurs doivent penser que le produit de comparaison peut très bien ne pas avoir de bonnes données de biodisponibilité. Si l'aire sous la courbe de concentration est plus grande pour le produit nouveau que celle du produit de comparaison, cela peut provenir de l'emploi d'une technologie nouvelle, ou parce que le produit de comparaison est de mauvaise qualité.

Pour décider de l'interchangeabilité, les ARP peuvent soit annuler l'AMM du produit de comparaison, soit demander que le générique ait la même aire sous la courbe que le produit de comparaison. Normalement la décision doit être favorable au produit de comparaison à moins qu'il soit démontré que ce dernier est vraiment de mauvaise qualité (voir aussi « non interchangeabilité » plus bas).

Il faut aussi se souvenir qu'un taux d'absorption plus rapide avec la même aire sous la courbe ne signe pas nécessaire un produit de meilleure qualité. Par exemple on a pu noter des taux d'absorption plus rapide pour de la carbamazépine ou de la nifédipine ayant entraînés des effets secondaires chez certains patients. Il n'existe pas de solution de remplacement que d'étudier sérieusement chaque cas, après avoir relu la littérature et avoir consulté des experts appropriés.

Au cas où une ARP décide d'annuler l'AMM d'un produit existant, il est important de bien organiser la phase de remplacement. Le personnel de santé doit être informé à l'avance de ce changement pour leur permettre de prendre les mesures qu'il faut pour suivre les patients pendant la période de changement. Le fournisseur du nouveau produit doit informer par écrit les prescripteurs et les pharmaciens. Le texte de cette information doit être approuvé par l'ARP.

Si, pour évaluer une demande pour un nouveau médicament, l'ARP entend suivre le rapport ou la décision d'une autre autorité, la question de l'interchangeabilité avec un produit sur le marché local se pose. Alors, même si l'autorité fournit un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS et un rapport concluant à l'interchangeabilité, l'ARP locale doit revoir les éléments du dossier car le produit de comparaison peut être différent. Si le demandeur peut faire la démonstration à la satisfaction de l'ARP qu'il s'agit du même produit de comparaison dans les deux pays, on peut considérer l'information suffisante pour décider de la bioéquivalence.

Si les produits sont semblables mais pas identiques, le demandeur devra démontrer, preuves à l'appui, l'interchangeabilité avec le produit de comparaison local.

#### 4.8.6. Information sur le produit et étiquetage du conditionnement

Comme indiqué plus haut, l'information sur le produit pour les nouveaux médicaments doit être en concordance avec celle des autres marques.

Il faut rendre visible l'information que ce produit est un générique du même médicament multisource. On y arrive en utilisant la D.C.I. dans l'information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés.

#### 4.8.7. Non-interchangeabilité

Par nature<sup>3</sup>, la démonstration de l'interchangeabilité de marques différentes de médicaments à libération modifiée (lente, continue, prolongée) ne présente pas les mêmes difficultés que pour des médicaments à libération plus conventionnelle. L'ARP doit rejeter dans la mesure du possible la démonstration de l'interchangeabilité entre des médicaments à libération conventionnelle et à libération modifiée.

Si une étude montre que deux produits multisources *ne* sont *pas* interchangeables, l'ARP a trois possibilités :

1. Interdire la commercialisation des deux produits en même temps ;
2. Considérer le deuxième produit comme une forme pharmaceutique différente ;
3. Autoriser la commercialisation des deux produits non-interchangeables.

Dans le premier cas l'ARP doit normalement rejeter la demande. Mais si les informations montrent que le produit déjà sur le marché est de mauvaise qualité, on peut alors envisager d'autoriser le nouveau produit et de retirer du marché le produit ancien. La période de changement doit être gérée avec soins, pour garantir que les deux produits ne se trouvent pas sur le marché en même temps. Il faut avertir les prescripteurs et les pharmaciens à l'avance de bien suivre les patients pendant la période de transition (par lettres aux prescripteurs et aux pharmaciens).

Dans le second cas, les différences entre les deux produits sont telles qu'on peut considérer qu'il s'agit de présentations différentes. C'est une situation exceptionnelle à éviter dans la mesure du possible car il y a toujours un risque de se tromper entre les produits. Si par exemple les deux produits ont la même aire sous la courbe dans une étude de bioéquivalence mais que le nouveau produit est absorbé beaucoup plus rapidement, on peut très justement parler « d'absorption rapide » ou de « libération rapide » du produit. On aura besoin de preuves cliniques pour démontrer que le produit est aussi sûr et efficace, par exemple que la concentration plasmatique plus élevée n'engendre pas d'effets indésirables et que le taux plasmatique plus bas n'entraîne pas d'efficacité plus faible. Il sera important de s'assurer que les prescripteurs et les pharmaciens savent qu'ils ont deux produits différents, et on donnera au nouveau produit un nom générique comme « ...comprimé à libération rapide ». Le détenteur de l'AMM du nouveau produit sera responsable lors de son lancement de bien faire connaître cette différence.

Le troisième cas est à rejeter, particulièrement pour les pays à faibles ressources ou à possibilités de distribution limitées.

---

<sup>3</sup> Du fait des différences introduites lors de la conception et du développement.

#### 4.8.8. Exonération des études de bioéquivalence

L'OMS a récemment engagé une réflexion sur les exonérations possibles des études de bioéquivalence et notamment la mise en application des travaux sur le système de classification biopharmaceutique BCS. Ce système permet d'identifier un cadre scientifique pour les principes actifs pharmaceutiques sur la base de leur solubilité dans l'eau et de leur perméabilité intestinale. Quand ce système est combiné avec l'étude de la dissolution du produit pharmaceutique, il permet de prendre en compte les trois facteurs majeurs qui gouvernent les mécanismes d'absorption d'un médicament dans l'organisme pour les formes orales solides à libération immédiate.

Ces trois facteurs sont :

- La dissolution,
- La solubilité,
- La perméabilité intestinale.

Sur la base de cette approche, l'OMS recommande une nouvelle approche pour les études de bioéquivalence des médicaments appartenant à sa liste des médicaments essentiels, voire dans certains cas de dispenser de l'étude comparative des profils de dissolution. Deux lignes directrices de l'OMS ont été récemment publiées sur le sujet [32 et 33].

#### Le système de classification

Sur la base des critères de solubilité et de perméabilité il est possible de classer les principes actifs en 4 grandes catégories :

- Classe I : Haute solubilité / Haute perméabilité ;
- Classe II : Basse solubilité / Haute perméabilité ;
- Classe III : Haute solubilité / Basse perméabilité ;
- Classe IV : Basse solubilité / Basse perméabilité.

Pour les besoins de cette classification la solubilité et la perméabilité doivent être déterminées selon les modalités suivantes :

➤ Définition de la solubilité :

*Solubilité complète de la plus forte dose orale, recommandée dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS, dans 250 ml à des pH de 1,2 à 6,8 et à 37 °C.*

*Remarque : Si dans certains pays, des produits sont dispensés à des doses supérieures, la classification initialement approuvée par l'OMS doit être réévaluée par l'autorité.*

➤ Définition de la perméabilité :

*90% de la dose ou plus du produit administré par voie orale sont absorbés à travers l'intestin grêle.*

#### La prise en compte de la vitesse de dissolution

Les caractéristiques de la dissolution de la forme orale solide à libération immédiate étudiée vont influencer sur les modalités d'absorption du médicament. Pour envisager une exemption

des études de bioéquivalence des formes orales solides à libération immédiate, des caractéristiques de dissolution très rapide ou rapide doivent être démontrées. Les définitions suivantes ont été établies pour déterminer ces caractéristiques de dissolution :

➤ **Dissolution très rapide**

85 % sont dissous en 15 min ou moins dans un milieu standard à pH 1,2 - 4,5 et 6,8 sous agitation appropriée.

➤ **Dissolution rapide**

85 % sont dissous en 30 min maximum dans un milieu standard à pH 1,2 - 4,5 et 6,8 sous agitation appropriée.

### **La nécessité d'une similarité des profils de dissolution**

La similarité des profils de dissolution du produit étudié avec le produit de comparaison doit être démontrée par les résultats fournis par le demandeur. L'étude comparative de la dissolution ne doit pas être réalisée sur un point unique mais doit porter sur la comparaison des profils de dissolution.

Par ailleurs, les conditions techniques de réalisation de ces tests doivent être identiques et notamment :

- L'appareil doit être conforme aux spécifications des pharmacopées reconnues,
- Les tampons conformes aux mêmes exigences,
- Le nombre d'unités (min. 12),
- La valeur du facteur de similarité  $f_2$  doit être  $>$  ou égal à certaines valeurs (50).

### **L'importance des excipients**

Les excipients utilisés doivent être bien connus. Ils doivent être similaires à ceux utilisés dans d'autres formulations. S'il existe des différences elles ne doivent pas avoir d'incidence sur les mécanismes d'absorption (par exemple augmenter la mobilité gastrique).

Certains excipients sont bien connus pour leurs propriétés bio-inéquivalentes comme par exemple les surfactants, le mannitol ou le sorbitol. L'OMS laisse la liberté aux ARP de décider sur ce point tout en recommandant que "l'équivalence" des excipients soit démontrée par le dépositaire du dossier.

### **L'intégration de la notion de risque**

Le risque d'une décision incorrecte doit être également pris en compte par l'autorité en termes de santé publique mais également de risque pour le patient qui peut être de deux ordres : réduction de l'efficacité thérapeutique ou augmentation de la toxicité, des effets indésirables.

Pour ce faire, l'autorité devra tenir compte par exemple des indications thérapeutiques, de l'indice thérapeutique, des variations connues dans la pharmacocinétique du principe actif, de l'effet du bol alimentaire ou de la population cible.

## La décision finale

La décision finale par l'ARP de dispenser ou non des études de bioéquivalence va donc dépendre de tous ces éléments et donc :

- De la classification du principe actif au sein du système de classification biopharmaceutique (voir Figure 5),
- De l'évaluation du risque menée par l'autorité,
- Des critères de dissolution,
- De la démonstration de la similarité des profils de dissolution,
- Des considérations relatives à la galénique des excipients.

**Figure 5 Résumé synthétique de l'éligibilité des principes actifs pharmaceutiques selon leur classification BCS**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>CLASSE I</b></p> <p><i>Haute solubilité</i><br/><i>Haute perméabilité</i></p> <p><b>Eligible</b></p>   | <p><b>CLASSE II</b></p> <p><i>Basse solubilité</i><br/><i>Haute perméabilité</i></p> <p><b>Eligible sous conditions</b><br/><b>Acide faible et ratio</b><br/><b>Dose/Solubilité de 250ml ou</b><br/><b>moins à pH 6,8</b></p> |
| <p><b>CLASSE III</b></p> <p><i>Haute solubilité</i><br/><i>Basse perméabilité</i></p> <p><b>Eligible sous conditions</b><br/><b>si dissolution très rapide</b></p> | <p><b>CLASSE IV</b></p> <p><i>Basse solubilité</i><br/><i>Basse perméabilité</i></p> <p><b>Non éligible</b></p>   |

*Remarque : Il est à noter que ce système de classification BCS est utilisé depuis longtemps par l'U.S. FDA. Cependant, cette agence limite l'éligibilité de l'exonération des études de bioéquivalence uniquement aux principes actifs pharmaceutiques de la classe I. C'est l'OMS qui a décidé d'étendre le champ d'application des éléments liés à la perméabilité, la solubilité et la dissolution à d'autres principes actifs [33].*

### 4.8.9. Mode opératoire

La check-list 5.7 (Annexe 5) concerne l'évaluation de l'interchangeabilité. Avant de commencer leurs évaluations, il est conseillé aux évaluateurs de lire l'édition la plus récente des lignes directrices applicables.

## 4.9. Acceptabilité des données de la littérature scientifique

Quand une ligne directrice décrit la preuve qu'il faut fournir, le demandeur n'est pas toujours obligé de produire lui-même des données contenues dans son dossier. Le demandeur peut

s'appuyer sur des données de la littérature pour présenter les éléments de preuve nécessaires, pour autant qu'ils soient acceptables par l'ARP.

L'ARP devra également préciser dans ses lignes directrices les conditions dans lesquelles les données de la littérature soumises par les demandeurs seront jugées acceptables. La ligne directrice publiée par l'OMS sur l'enregistrement des associations de médicaments à doses fixes propose quelques principes détaillés dans l'Appendice 4 [19].

On présentera les données des études et celles de la littérature dans un document unique pour l'AMM (on parle de demande « hybride »).

### **Voici quelques principes pour déterminer si les données de la littérature sont acceptables**

Sauf avis contraire justifié du demandeur, les données de la littérature doivent être relatives à des matières premières commercialisées depuis longtemps.

Des copies de tous les documents référencés dans la demande ou sur les analyses des données doivent être jointes à la demande. S'ils ne sont pas dans une langue acceptable par la législation, il faut fournir une traduction certifiée (en plus de l'original).

Une revue des articles est acceptable comme preuve tirée de la littérature s'ils sont tirés de revues reconnues internationalement pour la qualité de leur publication.

Les publications objets de « Consensus » sont acceptables mais doivent être évaluées selon leur mérite, avec les documents et les informations originales jointes.

Les recherches faites par l'entreprise ou les données internes (y compris les rapports de surveillance post marketing) sont acceptables s'ils sont identifiés comme tels. Dans la mesure du possible, ces recherches doivent être stratifiées par groupes de patients, par âge, par groupes ethniques, etc.

Il est rare que la littérature scientifique contienne des informations correctement validées en matière de qualité pour permettre que les données sur la qualité ne proviennent que de la littérature. Notamment la formulation complète et la méthode de fabrication sont rarement spécifiées. Par conséquent les informations sur la qualité sont presque toujours originales ou hybrides.

Les demandes d'AMM basées sur la littérature doivent inclure :

- Les détails de la stratégie de recherche, incluant une liste des banques de données étudiées et le service qui les a fournies,
- La date de la recherche,
- La justification de la stratégie de recherche choisie, comprenant une explication des critères d'inclusion/exclusion,
- Une stratégie de recherche non modifiée et les résultats obtenus,
- Une analyse des données trouvées. Cette analyse est un composant critique de la demande qui comprend des données de la littérature scientifique.

L'analyse des données de la littérature doit :

- Comprendre une évaluation :
  - De la qualité des données,

- 
- De la pertinence de la demande (comprenant une comparaison des formulations et des méthodes de fabrication des produits utilisés dans les études listées dans la littérature clinique et de ceux proposés à la vente),
  - De la cohérence et de la compatibilité des données de la littérature avec toute donnée originale soumise,
  - De l'impact des données de la littérature sur le rapport bénéfice/risque du produit.
- Indiquer tous les référencements aux documents joints et à toute donnée originale soumise.
  - Inclure des alinéas séparés pour les données non cliniques et cliniques.
  - Inclure une évaluation des sources d'information ; en particulier indiquer si les données proviennent d'une source indépendante ou d'une autre origine.

Si la recherche dans la littérature ou l'analyse des données de la littérature est plus vieille de six mois, il faut justifier dans la demande l'utilisation de ces analyses et de cette recherche et indiquer la raison de ne pas utiliser des données et des références plus récentes.

Les publications émanant de révisions faites par des pairs ont plus de valeur que toute autre publication.

Les travaux non cliniques ont plus de poids dans le processus réglementaire quand :

- Ils comprennent les études individuelles sur l'animal,
- Ils respectent les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL),
- Les rapports sont d'un niveau cohérent avec celui des lignes directrices acceptées internationalement.

Toutes les données cliniques de la littérature doivent avoir été générées en respectant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) [48].

#### **4.10. Rapport d'évaluation**

Un exemple de rapport d'évaluation est fourni en Annexe 3. Il peut être utilisé par un évaluateur par exemple pendant la révision d'une demande pour une AMM ou pour un renouvellement périodique :

- Pour un produit de production locale, ou
- Si l'évaluateur ne pense pas dépendre de rapports ou de certificats émis par les autorités du pays exportateur.

Ce modèle de rapport d'évaluation est basé sur des informations et des données décrites dans le document type de demande (voir Chapitre 5. sur ce sujet). Il est souhaitable de travailler sur un document électronique qui permet d'augmenter à loisir l'espace nécessaire aux notes et aux commentaires.

Si le demandeur a omis des données/informations normalement demandées, l'évaluateur doit le souligner et indiquer si l'omission est acceptable ou non. L'évaluateur doit indiquer toute information/donnée considérée inacceptable ou inadéquate, et en donner la raison. L'évaluateur doit souligner tout sujet inhabituel dans la demande et indiquer si c'est acceptable. A la fin de chaque alinéa du rapport, l'évaluateur doit indiquer s'il est d'accord.

Sa décision doit tenir compte :

- De la législation applicable, et
- Des normes officielles utilisées dans le pays de l'évaluateur (il s'agit bien souvent de la pharmacopée), et
- Des lignes directrices réglementaires applicables, et
- Des prises de position publiées par l'ARP, et
- De toutes circonstances particulières dans la demande, par exemple si l'omission de certaines données est acceptable à certains endroits précis.

L'évaluateur a le pouvoir discrétionnaire d'accepter que des copies des pages de la demande soient jointes en lieu et place de l'information complète comme suggéré plus bas. Par exemple : la liste détaillée des pays où le produit est enregistré, ou les raisons du retrait de l'autorisation.

## **4.11. Délivrance des autorisations de mise sur le marché**

### **4.11.1. Information de la décision d'autorisation**

Dès que la décision de procéder à l'homologation du médicament est prise, l'ARP doit envoyer par écrit au demandeur son AMM. Le document doit être signé par une personne autorisée par la législation, accompagné de l'information sur le produit. Si un désaccord survient quant à savoir si un produit est autorisé, ce document dûment daté et signé par la personne autorisée est le seul moyen de prouver que l'autorisation a bien été délivrée, sauf si cette autorisation a été révoquée ultérieurement ou qu'elle est devenue caduque.

Habituellement l'AMM inclut les conditions de son autorisation. Il peut y avoir des conditions standardisées applicables à tous les produits et des conditions spécifiques propres au produit concerné. Voici quelques exemples de conditions qui doivent être attachées à l'attribution de l'AMM :

- Aucun changement ne peut être fait aux aspects pharmaceutiques du produit sans autorisation préalable, sauf dans les cas suivants *{les lister ou indiquer l'instruction où on peut les trouver}*.
- La seule information sur le produit qui peut être publiée est celle approuvée par l'ARP, dont une copie est annexée à l'AMM.
- Toute publicité doit être cohérente avec l'information approuvée sur le produit.

Les conditions propres au produit peuvent inclure des restrictions n'autorisant à fournir que certains hôpitaux (par exemple ceux ne traitant que certaines maladies), ou certaines régions du pays.

Un modèle de lettre de notification d'AMM à envoyer par l'ARP aux demandeurs est décrit en annexe (ML 4 - Annexe 7).

### **4.11.2. Information d'une décision de rejet**

Dans le cas où une décision de rejet est prise par l'ARP, celle-ci doit également être communiquée au demandeur, de manière officielle. Ce courrier doit mentionner les éléments qui ont amenés l'autorité à prendre cette décision mais également les modalités qui peuvent être mises en œuvre par le demandeur pour faire appel de cette décision. Un exemple de lettre de rejet est fourni en Annexe 7.

Dans la plupart des cas, le fait de rejeter une demande impose aux demandeurs s'il souhaite soumettre de nouvelles données, de déposer une nouvelle demande et de renouveler la procédure.

## 4.12. Gestion des modifications

### 4.12.1. Introduction

Après avoir obtenu l'AMM, le fabricant voudra très souvent y apporter des modifications pour de nombreuses raisons. Les deux raisons les plus courantes sont les aspects pharmaceutiques du produit (contrôle de la qualité, la fabrication, la durée de vie, etc.) et l'information sur le produit.

Par principe, il ne faut pas décourager les titulaires d'AMM de déposer des demandes de modifications de produits existants, car très souvent elles visent à améliorer la qualité (par exemple la stabilité, l'homogénéité d'un lot à l'autre, les méthodes analytiques) ou bien l'information sur le produit (par exemple la mise à jour des informations sur les réactions indésirables).

En soumettant une demande de modification, le titulaire de l'AMM informe l'ARP de son intention de modification et il doit soumettre des données appropriées. Elle doit veiller à mettre en place des procédures de traitement des dossiers très opérationnelles afin de ne pas décourager les laboratoires pharmaceutiques à informer de leurs intentions de modifications. Dans la mesure du possible, l'ARP doit avoir un service spécialisé chargé de ces questions. L'autorité devra trouver le juste milieu qui consiste à ne pas désavantager l'industriel qui soumet cette demande mais également se donner le temps nécessaire afin de bien évaluer les modifications demandées.

De nombreuses ARP ont défini les modifications pouvant être apportées au médicament sans accord préalable de leur part. Ces dispositions restent cependant soumises à certaines conditions. Le système mis en place au niveau européen des modifications de Type I (à comparer aux modifications de Type II et autres) en est un exemple [74 et 75]. Les instructions de l'OMS qui sont publiées dans le cadre de son programme de Préqualification notamment sont aujourd'hui comparables.

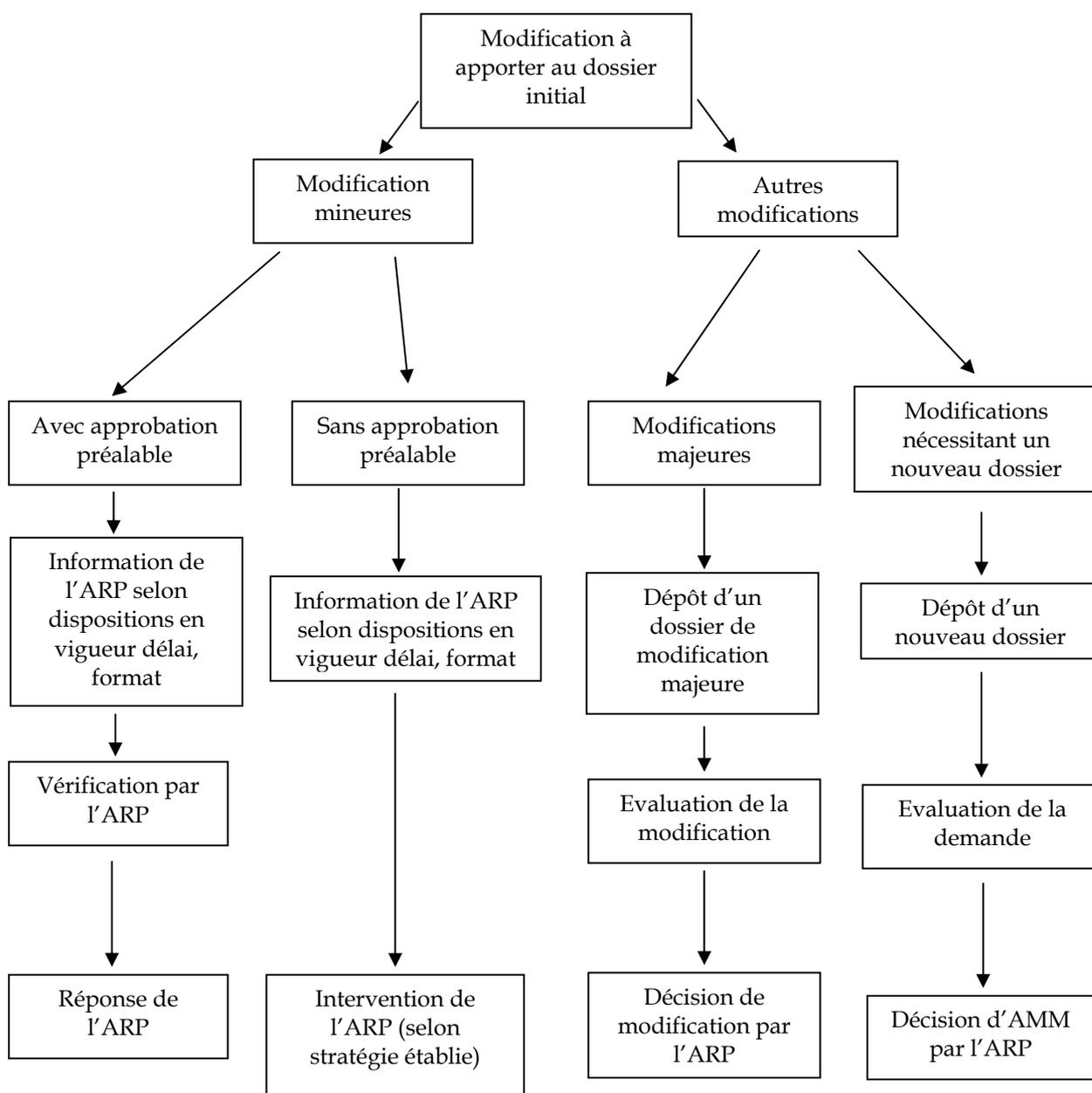
L'ARP doit donc prévoir les conditions bien spécifiques qui doivent être remplies notamment en termes de documentation à fournir. Il est des modifications pour lesquelles le fabricant doit alerter les autorités, soit qu'il entend les faire, soit qu'elles sont déjà faites. Dans tous les cas le fabricant devra fournir des données à l'appui. En fonction des dispositions envisagées, le fabricant peut ne pas avoir à fournir ces données immédiatement lors de la notification aux autorités, mais il doit pouvoir les fournir sur simple demande dans un délai déterminé.

Même des ARP bien équipées ont des difficultés à évaluer toutes les demandes de modifications dans des délais acceptables. Il importe donc de définir les modifications acceptables sans autorisation préalable de l'ARP et celles demandant une autorisation préalable. Certaines autorités établissent un niveau intermédiaire de modifications ne demandant pas d'accord préalable mais devant être notifiées. Dans certains cas, des autorités de réglementation pharmaceutique éprouvent des difficultés à faire accepter par l'industrie la demande d'un accord *préalable*. Pour obtenir un meilleur respect, l'ARP pourra alors :

- Définir les modifications mineures ne demandant pas d'accord préalable ou devant être notifiées ;
- Avoir une règle permettant de ne pas lancer systématiquement une vérification chaque fois qu'un laboratoire pharmaceutique présente une modification mineure (alors que si la modification présente un risque majeur, la procédure devra être lancée)
- Dans les cas où un accord préalable est nécessaire, définir les informations à fournir dans des instructions écrites pour permettre aux laboratoires pharmaceutiques d'en tenir compte dans leur planification ;
- Evaluer rapidement les demandes de modifications ;
- Evaluer au hasard, lors d'inspections BPF, la documentation du laboratoire pharmaceutique pour comparer sa conformité avec les termes de l'AMM ;
- Faire respecter la législation sur les modifications non autorisées.

La Figure 6 décrit les différents cas qui se peuvent se présenter à une ARP et les modalités pratiques générales qu'elle peut mettre en œuvre.

**Figure 6 Exemples de modalités de traitement des modifications**



#### 4.12.2. Modifications nécessitant une nouvelle demande d'AMM

Certaines modifications sont tellement importantes qu'elles remettent en question l'autorisation initialement délivrée. Il faut alors parler de nouveau médicament, et pas seulement de modifications ; dans ce cas le dépôt d'une nouvelle demande d'AMM sera nécessaire ou éventuellement d'une demande d'extension d'une autorisation initiale.

Voici quelques exemples de telles modifications :

- **Modifications relatives au principe actif (PA)**
  - Changement d'un principe actif par un autre principe actif ;
  - Inclusion d'un autre principe actif dans un médicament existant ;
  - Retrait de l'un des principes actifs dans une association de plusieurs PA ;
  - Modification de la concentration d'un ou de plusieurs principes actifs ;
  
- **Modifications relatives à la forme pharmaceutique comme :**
  - Modification d'un médicament à libération immédiate pour un produit à libération lente ou retardée, ou vice-versa ;
  - Modification d'une forme liquide pour une forme poudre pour reconstitution, et vice-versa.
  
- **Modifications relatives à la voie d'administration.**

Il faut savoir qu'une modification dans le mode d'emploi (par exemple l'indication ou la population cible) empêche le produit d'être interchangeable avec d'autres marques à moins que les autres produits présentent les mêmes modifications. Toutefois, si la législation autorise à breveter de nouvelles utilisations du produit, on acceptera des différences sur l'information sur le produit (par exemple de nouvelles indications dans le cas des médicaments) ou bien en cas d'exclusivité commerciale.

#### 4.12.3. Modifications mineures

Les demandeurs peuvent effectuer certains changements dans les aspects pharmaceutiques des produits sans autorisation préalable de l'ARP sous réserve de respecter des conditions générales et spécifiques.

Les conditions générales qui s'appliquent généralement à ce type de modifications sont les suivantes :

- (a) Il doit avoir été démontré que le changement n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit et que les propriétés pharmaceutiques du produit n'ont pas été modifiées. Il est de la responsabilité du titulaire de l'AMM de garantir que toutes les validations nécessaires ont été effectuées.
- (b) Si l'ARP demande une copie des données de validation, celles-ci doivent être fournies dans un délai imparti qui suit la requête de l'autorité.

Voici quelques exemples des conditions spécifiques qui peuvent s'appliquer en fonction des modifications proposées :

- Validation des méthodes et des procédures analytiques proposées ;
- Réalisation d'une nouvelle étude de stabilité ;

- La démonstration que le profil de dissolution ne soit pas significativement modifié ;
- La démonstration que la vitesse de libération du produit ne soit pas modifiée.

Voici quelques exemples de modifications mineures tirées de la réglementation européenne. Ces exemples doivent être considérés sous certaines conditions notamment de documentation. Il est indispensable de se reporter aux documents originaux pour plus de précisions.

- Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'AMM ;
- Changement du nom du médicament ;
- Changement de la dénomination de la substance active ;
- Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne ;
- Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini ;
- Changement du code ATC [79 et 80] ;
- Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini ;
- Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini ;
- Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots) ;
- Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active ;
- Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire ;
- Changement des spécifications d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active (resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications) ;
- Changement de la méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active (changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai) ;
- Changement du fabricant de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne (changement du site d'un fabricant déjà approuvé, nouveau fabricant) ;
- Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active ;
- Changement de la période de recontrôle de la substance active, des conditions de stockage de la substance active ;
- Remplacement d'un excipient par un excipient comparable ;
- Changement de spécification d'un excipient (resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification) ;
- Changement de la méthode d'essai d'un excipient (changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, changement mineur apporté à une méthode d'essai

- approuvée pour un excipient biologique, remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai) ;
- Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour un excipient ;
  - Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier) ;
  - Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre ;
  - Changement des spécifications du conditionnement primaire du produit fini (resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai) ;
  - Changement d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini (changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai) ;
  - Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent) ;
  - Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire ;
  - Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit ;
  - Changement de la taille du lot de produit fini ;
  - Changement mineur apporté à la fabrication du produit fini ;
  - Changement du système de coloration ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini ;
  - Changement de la masse de l'enrobage des comprimés ou de la masse des capsules vides ;
  - Changement de la forme ou des dimensions du récipient ou de la fermeture ;
  - Changement des spécifications du produit fini (resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai) ;
  - Changement de la méthode d'essai du produit fini (changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, remplacement ou ajout d'une méthode d'essai) ;
  - Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou modification de l'impression des capsules, y compris remplacement ou ajout d'encre utilisées pour le marquage des médicaments ;
  - Changement des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules, sans modification de la composition qualitative ou quantitative et de la masse moyenne ;
  - Changement de la taille d'emballage du produit fini ;
  - Changement de la durée de conservation du produit fini, des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué.

#### **4.12.4. Modifications majeures**

Au regard de ce qui précède, les modifications considérées comme majeures sont celles qui ne sont pas considérées comme des modifications mineures qui ne nécessitent pas le dépôt d'un nouveau dossier d'AMM. Ces modifications ne peuvent être effectuées par le fabricant qu'après avoir reçu une autorisation préalable de l'ARP.

Voici quelques exemples de modifications majeures tirés de la littérature :

- un changement dans le procédé de fabrication du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;
- un changement dans la composition du produit fini ;
- un changement de conditionnement primaire.

La modification d'une autorisation initiale due au recours à un nouveau site de fabrication de conditionnement primaire de comprimés ou de gélules est un bon exemple pour expliquer comment les conditions liées à une modification peuvent influencer sur sa qualification de majeure ou mineur.

La ligne directrice du programme OMS de Préqualification [73] précise qu'en cas de changement d'un site de fabrication pour effectuer le conditionnement primaire d'une forme solide, les conditions suivantes doivent être requises :

- Inspection satisfaisante dans les trois dernières années par l'OMS ou par une ARP membre de l'ICH ou associée, et
- Site de fabrication autorisé par une ARP pour fabriquer la forme pharmaceutique et le produit considéré, et
- Produit concerné n'est pas stérile.

Dans les cas où ces trois conditions sont remplies, la modification est jugée comme mineure. Elle doit être notifiée et accompagnée des justifications nécessaires (preuve de la conformité aux BPF, copie de l'autorisation du site, date de la dernière inspection). Cette documentation est évaluée et sans réponse dans les trois mois elle peut être considérée comme approuvée. Si l'une ou plusieurs de ces conditions préalables ne sont pas remplies, la modification est jugée comme majeure et elle nécessitera une autorisation préalable. Il pourra être nécessaire de diligenter une inspection pour s'assurer par exemple de la conformité du site aux BPF.

Les modifications soumises pour approbation ne doivent nécessairement entraîner la demande de toutes les données ni faire l'objet d'une évaluation complète. Les données à demander, et l'évaluation, doivent être limitées à celles nécessaires pour valider la modification.

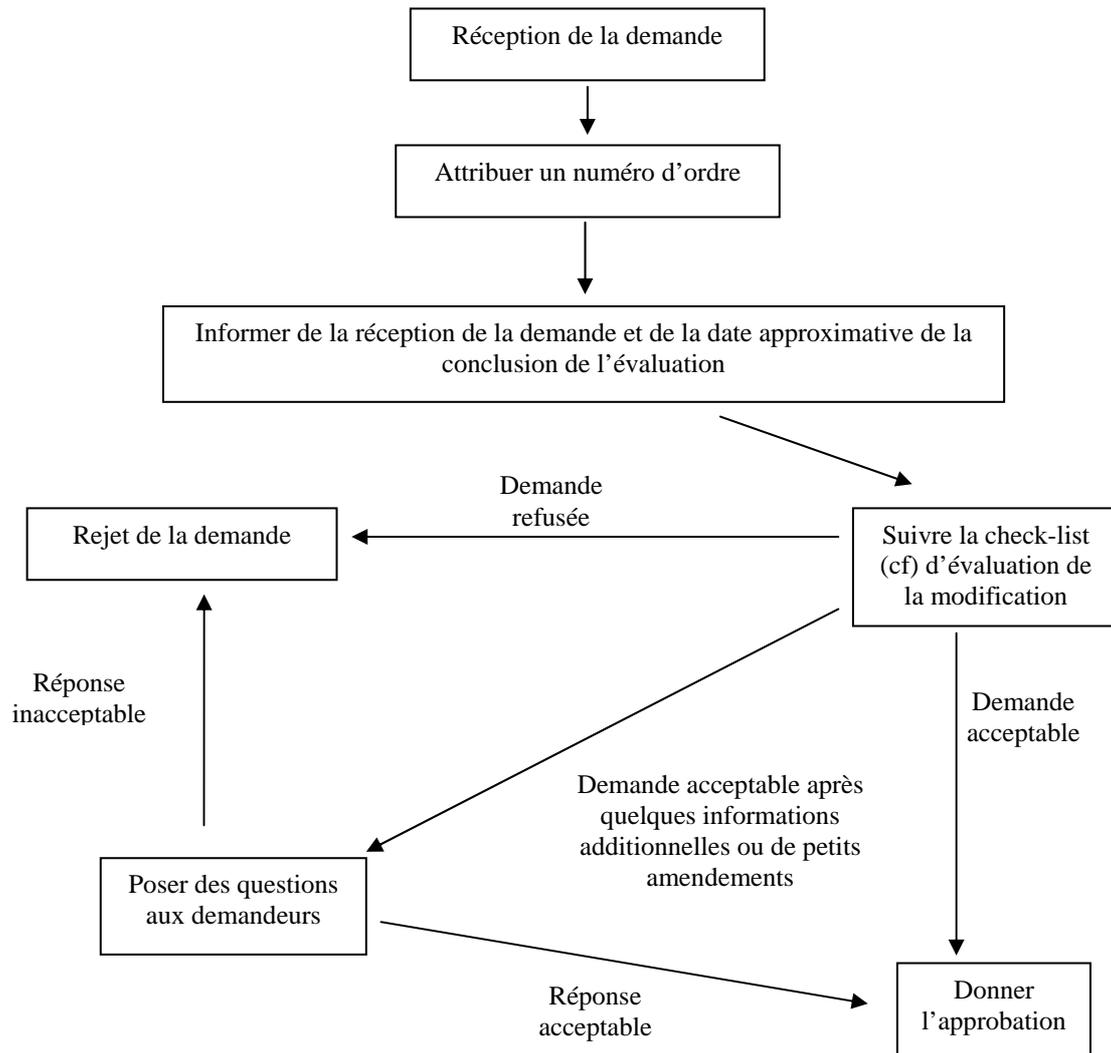
L'ARP peut demander que les notifications de changement et les demandes de modification soient accompagnées d'un engagement du fabricant du type suivant :

*"Aucune modification n'a été effectuée autre que (1) celles notifiées ici et (2) celles permises sans notification ou autorisation préalable selon les lignes directrices de l'Autorité de réglementation pharmaceutique de ....pays....."*

#### **4.12.5. Traitement et évaluation des demandes pour des modifications**

La Figure 7 montre les étapes du traitement d'une demande pour des modifications. On utilisera alors la Check-list 5.4 (Annexe 5). Il existe d'importantes différences entre le traitement d'une demande pour des modifications d'une part et pour une AMM ou un renouvellement périodique d'autre part. Le tout est résumé dans le Tableau 6.2 (Annexe 6).

Figure 7 Traitement d'une demande de modification



#### 4.12.6. Sanctions

Alors qu'elles évaluent une demande de modification, des ARP peuvent découvrir une modification non autorisée du produit, par exemple dans sa formulation, sa durée de validité, l'information sur le produit ou tout autre sujet ; de plus cette modification n'est pas du genre à être assimilée à une modification mineure qui n'a pas à être notifiée. Cette modification non autorisée rend le produit différent de celui enregistré de sorte que la plupart des législations nationales pharmaceutiques considèrent le fournisseur du produit comme coupable d'avoir fourni un produit non enregistré.

Par conséquent ces législations nationales prévoient des sanctions lorsqu'une modification non autorisée a été faite sur le produit.

Cependant il convient d'appliquer les sanctions avec discernement, en particulier en tenant compte de la gravité de l'infraction et du fait qu'elle peut être intentionnelle ou non, ou une simple négligence. Le système réglementaire pourrait perdre de son crédit si de petites infractions se voyaient fortement pénalisées.

L'ARP doit traiter avec discernement et de manière proportionnée les infractions qu'elle est amenée à constater. Il est souhaitable de traiter de manière différente par exemple l'absence d'une notification d'une modification mineure et le non respect de la nécessité d'une demande préalable pour une modification majeure.

Dans ces procédures de mise en conformité, l'ARP devra tenir également compte de la bonne foi du laboratoire pharmaceutique. Quand il s'avère que les infractions relevées relèvent d'une volonté manifeste, les sanctions arrêtées devront être suffisamment dissuasives pour éviter leur répétition.

Il est recommandé que des dispositions réglementaires prévoient d'informer l'ARP des problèmes de qualité observés ponctuellement sur un ou plusieurs lots de fabrication comme par exemple la distribution de médicaments avec une version ancienne de la notice. Les laboratoires pharmaceutiques doivent informer de tels incidents sans craindre que des sanctions trop sévères leur soient imposées.

Une information volontaire de ce type permet aux deux parties (l'ARP et l'industriel) de gérer les problèmes ensemble, de réagir de manière plus rapide, ainsi que d'engager de manière concertée les actions correctives et préventives nécessaires. L'ARP doit recommander aux laboratoires pharmaceutiques de mettre en place des mécanismes de *gestion ou de contrôle des changements* pour assurer qu'aucun changement non autorisé ne se produise. De telles dispositions peuvent être encouragées notamment à l'occasion des inspections des sites de fabrication par les inspecteurs BPF.

Lors de la découverte d'un changement non autorisé à l'occasion de l'évaluation pour un renouvellement périodique ou pour une modification, la réaction de l'ARP peut aller de la lettre d'avertissement (ML 8 - Annexe 7) à des poursuites légales. Parmi les facteurs à prendre en considération on trouve :

- Les conséquences possibles d'un changement non autorisé sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit ;
- Si le changement non autorisé est involontaire ou délibéré ;
- S'il y a une négligence évidente ;
- Si l'historique du laboratoire pharmaceutique en matière de gestion des changements non autorisés est négatif et qu'il a manqué à son devoir de mettre en place un système de gestion des changements ;
- Si par ailleurs le laboratoire pharmaceutique a des pratiques de fabrication de haut niveau ;
- La coopération et la rapidité du laboratoire pharmaceutique à corriger le problème une fois qu'il en a été informé.

Il faut rappeler que soumettre une demande de modification n'est pas une façon de procéder pour effectuer la régularisation d'un changement non autorisé.

#### **4.13. Renouvellement et révision**

Toutes les AMM doivent être attribuées pour une période déterminée. Passé ce délai, il est de la responsabilité du titulaire de l'autorisation de procéder à son renouvellement s'il souhaite

continuer à commercialiser le médicament autorisé. Ce renouvellement sera ainsi l'occasion pour l'autorité de mettre à jour et de consolider l'information détenue sur ces médicaments.

L'ARP peut décider de réévaluer de manière ponctuelle les dossiers des médicaments qui ont déjà reçu une AMM, par exemple d'une même classe thérapeutique, il s'agit alors d'une procédure de révision.

#### **4.13.1. Définition de la périodicité et des priorités**

La publication de l'OMS sur les Principes Directeurs d'une autorité de réglementation pharmaceutique à capacités limitées propose de limiter la durée de validité des AMM à cinq ans. Dans ce cas, le renouvellement de leur validité va être l'occasion pour l'autorité d'une réévaluation du nouveau dossier déposé.

Dans certains pays, l'ARP organise des révisions anticipées par exemple pour les médicaments déjà autorisés pour des raisons de santé publique. Cette activité est à organiser au sein de l'ARP au regard notamment des informations fournies par la transmission des rapports périodiques de pharmacovigilance (Periodic Safety Updated Report) ainsi que de la mise en œuvre de plan de gestion des risques par le titulaire d'AMM.

Si l'ARP décide de mettre en place des révisions périodiques mais qu'elle ne dispose que de moyens limités, il est préférable de réviser les médicaments par catégorie en commençant sans doute par les médicaments essentiels. Voici une liste de proposition :

- Les médicaments essentiels ;
- Les médicaments utilisés pour traiter des maladies mettant en jeu le pronostic vital ;
- Les médicaments pour traiter les endémies ;
- Les médicaments, ou groupes de médicaments bénéficiant d'importantes découvertes nouvelles en matière de sécurité ou d'efficacité ;
- Les médicaments ayant une AMM temporaire pour lesquels on ne possède pas d'informations ;
- Les revendications des produits grand public (pour minimiser les dépenses des patients pour des produits à faible efficacité sur les maladies qu'ils veulent traiter).

On pourra demander au comité d'experts son avis pour définir l'ordre des priorités.

#### **4.13.2. Renouvellement et droit de garde**

Dans certains pays on distingue nettement les droits et taxes à verser pour un renouvellement de l'AMM et une taxe annuelle dénommée *droit de garde*, qui est un paiement pendant toute la durée de validité de l'autorisation.

#### **4.13.3. Renseignements à fournir lors d'un renouvellement**

Les renseignements à fournir dans le cadre d'une demande d'un renouvellement devraient être en tout point identique au dossier de demande initial. L'ARP doit cependant s'attendre à ce que le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a décidé d'effectuer des modifications propres au respect de l'état de l'art. Les BPF doivent être maintenues voire améliorées sur tous les sites de fabrication.

Dans le cas d'un renouvellement, l'ARP doit s'attacher plus particulièrement aux informations suivantes :

1. Certificat de produit pharmaceutique modèle OMS à jour de chaque site de fabrication à l'étranger [46 et 47].
2. Certificat BPF à jour pour les sites de fabrication locaux.
3. Liste chronologique :
  - a. de toutes les modifications autorisées de tout type,
  - b. et de tous les amendements faits à l'information sur le produit depuis la première AMM ou la dernière révision périodique. Il faut aussi fournir les dates d'approbation et les références des documents de chaque changement ;
4. Des spécifications à jour pour le principe actif et le produit fini, avec les résultats aux tests de contrôle ;
5. Des méthodes de contrôle validées et suffisamment détaillées pour être copiées par un autre laboratoire.

#### **4.13.4. Renouvellement et modifications**

Le renouvellement ne doit pas être l'occasion pour le laboratoire pharmaceutique de demander l'approbation de nouvelles modifications. Ces dernières doivent faire l'objet de demandes séparées. Ce ne doit pas être aussi l'occasion de régulariser des changements non approuvés sur les aspects pharmaceutiques ou sur l'information produit.

#### **4.13.5. Renouvellement et certification OMS**

Lors du renouvellement, un nouveau Certificat modèle OMS pourra avoir été établi dans le cadre du Système de Certification de l'OMS sur la Qualité des Produits Pharmaceutiques du Commerce International. Dans ce cas, l'ARP devra vérifier que le nouveau certificat fourni est bien à jour, avant de procéder au renouvellement.

#### **4.14. Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché**

L'AMM peut être suspendue ou retirée, par exemple dans les cas suivants :

- Le rapport bénéfice/risque du médicament est modifié pour les indications retenues (pharmacovigilance) ;
- Le produit n'est pas sûr dans des conditions d'utilisation préconisée ;
- La composition quantitative ou qualitative n'est plus conforme à celle autorisée par l'AMM ;
- Le titulaire ne respecte pas les conditions énoncées dans l'AMM.

Si l'AMM d'un produit importé est suspendue ou révoquée dans un des pays qui a fourni un Certificat de produit pharmaceutique modèle OMS, l'autorité importatrice devra demander au titulaire de l'AMM d'établir, dans un délai donné, les raisons de ne pas suspendre cette autorisation dans son pays. Dans sa réponse, le laboratoire pharmaceutique devra répondre aux questions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit ainsi que sur la certification BPF du site de fabrication.

Au moment d'informer le titulaire d'une AMM de sa suspension ou de son retrait, l'ARP devra en donner les raisons et indiquer les conditions pour déposer un appel.

## **5. Contenu d'une demande d'autorisation de mise sur le marché**

### **5.1. Lignes directrices pour les demandeurs**

La description détaillée du contenu d'un dossier de demande d'AMM est l'élément fondamental qui va initier puis conditionner la pertinence et la qualité de l'évaluation qui va être ensuite réalisée par l'ARP sur les données fournies. Elle doit s'attacher lors de la définition du contenu de cette demande à ne pas trop s'écarter du format élaboré par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) qui est aujourd'hui reconnu au niveau international et utilisé par de nombreuses ARP [21 et 22].

L'ARP devra décrire dans des documents, des lignes directrices, le détail précis des données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité qu'elle souhaite se voir soumises de la part du demandeur mais également le format et la présentation désirée.

Les pages suivantes décrivent les éléments de la demande d'AMM telle qu'elle devrait être présentée par le demandeur pour une demande initiale, un renouvellement et des modifications d'AMM. D'autres documents concernant le demandeur peuvent être requis en fonction des méthodes de travail de l'ARP comme par exemple la publication d'une note aux demandeurs. D'autres documents sont généralement à remplir par le demandeur tel que des formulaires, des attestations, des tables des matières. Certains de ces documents types sont fournis en Annexe 1.

### **5.2. Formulaire de déclaration**

Tout dépôt d'une demande d'AMM est généralement accompagné d'un formulaire de déclaration annexé au courrier d'envoi afin de faciliter le traitement administratif du dossier déposé. Un exemple de ce type de formulaire est fourni en Annexe 1.

### **5.3. Attestation du demandeur ou du titulaire de l'autorisation**

Cette attestation peut être remplie par le demandeur de l'AMM ou par une personne physique ou morale habilitée à le représenter. Dans ce dernier cas, les documents doivent être joints pour permettre à l'ARP d'apprécier le statut juridique du demandeur et de ses délégations.

Les engagements mentionnés dans cette demande peuvent varier d'une autorité à une autre en fonction des réglementations. Voici quelques exemples d'engagements qui doivent être pris par chaque demandeur :

- le respect des éléments du dossier notamment concernant la formulation, les modalités de fabrication, de contrôles et de libération ;
- le respect des BPF ;
- la mise en place de certaines procédures de traçabilité et de rappel ;
  
- la désignation d'une personne en charge de la vigilance et de la mise en place des procédures adéquates sur ce sujet ;
- la soumission des modifications au dossier initial telles que prévues par les textes.

Pour plus de détails, on pourra se reporter au modèle de certificat/attestation décrit en Annexe 1.

## **5.4. Contenu détaillé d'un dossier de demande**

Le contenu du dossier doit en premier lieu disposer d'une table des matières avec mention de la pagination adoptée afin de permettre à l'autorité d'identifier rapidement l'emplacement des différentes informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Un exemple de table des matières est également fourni en Annexe 1.

### **5.4.1. Caractéristiques du médicament**

Le demandeur doit fournir des informations concernant le médicament faisant l'objet de la demande et notamment

- Voie(s) d'administration ;
- Description du produit ;
- Description du conditionnement ;
- Restrictions proposées de vente ou de distribution telles que :
  - Classement dans la liste des stupéfiants ;
  - Prescription ou distribution restreinte (par exemple, réservé aux hôpitaux) ;
  - Sur prescription seulement ;
  - En pharmacie seulement ;
  - Sans prescription.
- Conditions de transport/stockage.

### **5.4.2. Situation réglementaire dans les autres pays**

Le demandeur doit fournir des informations concernant la situation réglementaire de ce médicament dans les autres pays et doit notamment :

- Spécifier si le médicament est enregistré dans le pays d'origine ;
- Joindre un certificat de produit pharmaceutique (CPP) pour chaque pays d'origine ;
- Fournir une liste des pays dans lesquels le médicament a obtenu l'AMM ;
- Spécifier pour chaque pays (et pour le pays d'origine) :
  - Les restrictions de vente ou de distribution (telles que définies ci-dessus, en ajoutant des commentaires si nécessaire) ;
  - Forme(s) pharmaceutique(s) et dosage(s) ;
  - Conditionnement ;
  - Lister tous les pays dans lesquels le médicament a été retiré du marché ou dans lesquels une AMM a été refusée ou remise à une date ultérieure ou retirée. Dans chaque cas, il est nécessaire d'indiquer le motif de la décision.

### **5.4.3. Nomenclature et propriétés des principes actifs**

Le demandeur doit fournir au minimum les informations suivantes pour chaque principe actif pharmaceutique :

### Concernant la nomenclature

- Dénomination Commune Internationale (DCI) [36 et 37] ;
- Autres dénominations communes peuvent être mentionnées, p. ex. dénomination nationale, dénomination en usage aux Etats-Unis (USAN), au Japon (JAN), au Royaume-Uni (BAN) ;
- Numéro de registre Chemical Abstracts Service (CAS) ou IUPAC ;
- Nom chimique, si pertinent, le(s) nom(s) systématique(s) et le code de la compagnie ou du laboratoire pharmaceutique, s'il est utilisé dans le dossier de demande.

#### *Qu'est ce que le système de registre CAS ?*

Le Système CAS Registry est une source internationale d'identification de substances chimiques pour les scientifiques, les industriels et les personnes impliquées dans la réglementation. La banque de données REGISTRY est la plus importante banque de données mondiale sur les substances, elle contient des noms chimiques et des structures. REGISTRY est devenue la référence internationale pour toutes les informations concernant l'identification des substances chimiques.

#### *Que sont les numéros de registre CAS ?*

Ce sont des Numéros attribués automatiquement à chaque substance rencontrée dans la littérature par les indexeurs de CAS. Les Numéros de Registre CAS ont été créés dans les années 1960. Ces numéros de Registre n'ont aucune signification chimique. Cet identifiant unique permet de relier à une même formule moléculaire les différents noms (systématiques, commerciaux, génériques, triviaux...) qui lui sont associés.

Les noms chimiques mentionnés doivent correspondre à ceux figurant dans la documentation scientifique et sur les articles de conditionnement imprimés du produit.

### Concernant la structure

- La structure chimique, y compris la stéréochimie absolue et relative (p. ex. racémique, isomère S pur, mélange 50/50 d'isomères cis et trans) ;
- La formule moléculaire et la masse moléculaire relative.

Pour les PA sous forme de sels ou d'hydrates, la masse moléculaire de la base libre ou de la forme anhydre doit être fournie.

- Pour les principes actifs pharmaceutiques (PA) non décrits dans la ou les pharmacopée(s) officielle(s), le demandeur doit montrer que la structure et la stéréochimie sont correctes, en s'appuyant sur des preuves documentées. Les spectres appropriés doivent être joints, tels qu'infrarouge, résonance magnétique nucléaire (proton et C-13), ultraviolet, spectre de masse et rayons X, ainsi que l'interprétation des parties pertinentes des spectres. Une confirmation peut aussi être obtenue en corrélant les données spectrales et les données de la littérature ;
- Pour les principes actifs pharmaceutiques décrits dans une pharmacopée officielle, la preuve de la structure peut être apportée en comparant les données spectrales (en particulier, superposition des spectres IR et/ou RMN) avec une norme de référence pertinente.

### Concernant les propriétés physico-chimiques

Le demandeur doit fournir la liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes. Elles peuvent comprendre :

- Une description physique comme l'apparence, la couleur et l'état physique ;
- Les solubilités dans les solvants communs (eau, les alcools, l'éther, l'acétone ou le chloroforme) ;
- Le profil de solubilité dans des solutions tampons de différents pH physiologiques (pH 1 à 8) ;
- Le coefficient de partage ;
- Le polymorphisme : existence/absence de formes polymorphes et pseudo-polymorphes (eau/solvant de cristallisation) ;
- Les propriétés hygroscopiques ;
- La distribution de la taille des particules.

Ces renseignements peuvent servir à établir les spécifications pour les tests de libération et de stabilité.

#### **5.4.4. Fabrication du (des) principe(s) actif(s)**

Le demandeur doit :

- Spécifier le nom et l'adresse de chaque site dans le(s)quel(s) s'effectue la fabrication (synthèse, production) et préciser quelles compagnies sont chargées de certaines étapes ;
- Inclure la liste des autres sites de fabrication alternatifs ;
- Pour les sites implantés sur le territoire national, joindre une copie de la licence d'autorisation en cours de validité, délivrée par l'ARP ;
- Pour chaque site implanté à l'étranger, joindre un certificat modèle pour les matières premières pharmaceutiques délivré par l'autorité compétente, tel que défini dans les lignes directrices relatives à la mise en œuvre du Système OMS de Certification de la qualité des matières premières pharmaceutiques entrant dans le commerce international [42] ; joindre les copies des certificats de BPF pour les autres sites.

#### **5.4.5. Voies de synthèse du (des) principe(s) actif(s)**

Si le principe actif fait l'objet d'une monographie d'une pharmacopée reconnue, le demandeur doit fournir un résumé de la voie de synthèse, y compris un diagramme incluant les noms des solvants, réactifs et catalyseurs.

Si le principe actif ne fait pas l'objet d'une monographie dans une pharmacopée reconnue, le fabricant doit soumettre une description séquentielle des étapes du procédé de fabrication accompagnée d'un diagramme indiquant les structures chimiques des matières premières et intermédiaires, des réactifs, des catalyseurs et des solvants utilisés. La description doit inclure, par exemple, les quantités de matières premières, solvants, catalyseurs et réactifs pour le lot représentatif à l'échelle de la fabrication industrielle commerciale, l'identification des étapes critiques, les contrôles du procédé, l'équipement et les conditions de fabrication.

Si un principe actif pharmaceutique provient de différents fabricants, les procédés de synthèse (y compris l'étape de purification) peuvent ne pas être identiques. Des renseignements sont alors requis pour les matières premières obtenues de chaque source et des données comparatives montrant les différences et similitudes doivent être soumises. La garantie doit être apportée que les impuretés (en particulier organiques et volatiles) sont convenablement contrôlées et que les propriétés physiques (telles que la taille de particules et la forme cristalline des formes polymorphes) sont similaires de manière à démontrer que les caractéristiques pharmaceutiques des produits finis sont semblables.

### **Cas particulier des principes actifs issus de la fermentation**

Si un principe actif pharmaceutique est produit par fermentation, l'ARP pourra demander des renseignements spécifiques tels que : la source et le type de microorganisme, la composition du milieu, les précurseurs et le contrôle des conditions de réactions.

### **Cas particulier des principes actifs d'origine végétale**

Pour les principes actifs pharmaceutiques d'origine végétale, les demandeurs doivent joindre :

- une description des espèces botaniques et de la partie des plantes utilisées et la nature de l'extrait (s'il y a lieu) ;
- l'origine géographique et s'il y a lieu de moment où se fait la récolte ;
- la nature des engrais chimiques, des pesticides, des fongicides, etc.

L'absence de métaux toxiques et de radioactivité peut devoir être confirmée.

### **5.4.6. Contrôle des matières et des produits intermédiaires isolés**

Les matières utilisées dans la fabrication du principe actif (matières premières, solvants, réactifs, catalyseurs) doivent être énumérées en indiquant à quelle étape du procédé chaque matière est utilisée. Des renseignements sur la qualité et le contrôle de ces matières doivent être fournis. Des renseignements sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés, durant le processus, doivent être également fournis.

### **5.4.7. Impuretés**

Le demandeur doit apporter des renseignements concernant :

- les impuretés potentielles qui risquent d'être introduites au cours de la synthèse, de la purification et du stockage. Ces impuretés peuvent être liées à la substance (matières premières, produits intermédiaires, impuretés chirales, produits de dégradation) ou liées au procédé (résidus de solvants, de catalyseurs ou de réactifs).
- Les impuretés réellement présentes avec les résultats d'analyse des niveaux réels d'impuretés détectés.
- Les méthodes utilisées pour la détermination, la détection ou le contrôle des impuretés.
- Une discussion sur le choix des impuretés à inclure dans les spécifications ainsi que les critères d'acceptation.

### **Éléments importants à considérer**

Il faut noter que les monographies de la pharmacopée sont conçues pour contrôler les impuretés spécifiques aux voies de synthèse considérées lors de l'élaboration de la monographie et que les impuretés spécifiques à d'autres voies de synthèse ne sont pas nécessairement contrôlées. Pour la pharmacopée européenne, il est préférable de fournir un certificat européen de conformité accompagné des annexes (si applicable).

Lorsqu'un certificat de conformité n'est pas disponible, et dans le cas d'autres pharmacopées, le fabricant doit démontrer que la monographie est à même de contrôler les impuretés effectivement liées à cette voie de synthèse. Normalement, la démonstration comprendra les résultats des tests chromatographiques (utilisant au moins deux méthodes chromatographiques) sur plusieurs lots.

#### **5.4.8. Spécifications et contrôle des principes actifs**

Le demandeur devra fournir la liste des essais, des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation pour les résultats.

Les méthodes d'essai doivent être décrites de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire et notamment :

- La procédure analytique suivie (IR, UV, CLHP)
- La source de la procédure par exemple USP, Ph. Eur. , BP, maison
- Les mentions de numéro de code, version et date d'édition.

Le demandeur doit fournir également les renseignements sur la validation analytique des tests de contrôle du PA et des impuretés. Ces validations devront être réalisées en conformité avec les lignes directrices de l'ARP, qui pourront se baser sur les nombreuses lignes directrices déjà disponibles dans la littérature sur ce sujet [67, 68 et 69]. Si le principe actif est testé sur la base d'une monographie d'une pharmacopée, il suffit de fournir une copie de la monographie assortie des méthodes d'essai référencées mais non reproduites dans la monographie. Il doit fournir des précisions sur toutes les spécifications ajoutées à celles de la pharmacopée.

Les essais complémentaires, et les limites, n'apparaissant pas dans la monographie doivent être décrits de manière suffisamment détaillée pour être reproduits par un autre laboratoire. Ils peuvent par exemple comprendre des données concernant les impuretés spécifiques à une voie de synthèse non couverte par la monographie, et des données importantes concernant le médicament (par exemple, taille des particules et forme cristalline des formes polymorphes).

Le demandeur doit fournir la description et les résultats des analyses de lots en mentionnant notamment le numéro du lot, la taille, la date et le lieu de production. Les résultats d'analyse doivent être fournis pour au moins deux lots fabriqués sur chaque site de fabrication et par chaque méthode de synthèse.

#### **5.4.9. Emballage et conditionnement**

Le demandeur doit décrire le système contenant-fermeture ainsi que l'identification des matériaux de chaque composant d'emballage primaire (c'est à dire ceux qui sont en contact direct avec le principe actif) et leurs spécifications. Les composants d'emballage secondaires doivent être décrits brièvement.

Le demandeur doit expliquer la pertinence de ces choix de matériaux au regard notamment de la protection contre l'humidité et la lumière ainsi que la compatibilité des matériaux avec le principe actif.

#### **5.4.10. Etudes de stabilité des principes actifs**

Le demandeur doit :

- Fournir les résultats des études de stabilité des principes actifs pharmaceutiques. S'il s'agit d'un PA bien défini, les données de stabilité peuvent être extraites de la littérature scientifique ;

- Fournir les spécifications pour les conditionnements primaires utilisés dans les études de stabilité et pour les conditionnements destinés au stockage et au transport du PA, en indiquant la nature de chaque matériau ;
- Décrire la méthodologie utilisée lors des études de stabilité ; les conditions de traitement doivent être décrites en détail (concentrations, températures et durée d'entreposage), les intervalles de tests ;
- Joindre les résultats des tests physiques aussi bien que chimiques pour les paramètres susceptibles d'évoluer dans le temps et selon l'environnement, p. ex. (si pertinent), la taille des particules et le polymorphisme. L'étude doit être conçue pour montrer si des tendances s'observent au cours du temps ;
- Exposer les procédures analytiques utilisées et les données de validation de ces procédures ;
- Mentionner les informations sur la date de fabrication, le numéro de lot et la taille des lots.

Le demandeur doit spécifier la durée de conservation proposée (ou la date de péremption), ainsi que les conditions de conservation inscrites sur l'emballage. Elles doivent être conformes et justifiées au regard des résultats des études de stabilité. Si nécessaire, les conditions particulières de stockage doivent être incluses, y compris sous gaz inerte ou à l'abri de la lumière le cas échéant.

#### **5.4.11. Développement pharmaceutique**

Le demandeur doit fournir les résultats des études relatives au développement pharmaceutique menées pour établir que la forme pharmaceutique, la formule de préparation, le procédé de fabrication, le système contenant-fermeture, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'usage sont appropriées [39 et 40].

Les renseignements portent sur les domaines suivants :

- Compatibilité du PA avec les excipients ainsi que ses caractéristiques physico-chimiques (hygroscopie, taille des particules, solubilité, polymorphisme) qui peuvent avoir une influence sur la qualité du produit fini ;
- Compatibilité entre les PA si plusieurs sont présents ;
- Choix de la formulation définitive et différence avec les formulations des médicaments pour les essais cliniques ; les résultats des études comparatives in vitro (dissolution) ou in vivo (bioéquivalence) doivent être fournis et discutés ;
- Sélection et justification de la méthode de dissolution et limites fixées pour le PA. Indiquer les profils de dissolution pour au moins trois lots consécutifs fabriqués selon la formulation et les procédures de fabrication définitives ;
- Bref résumé des études de développement menées au regard de la voie d'administration et de la destination du produit fini ;
- Stabilité des formulations utilisées en conditions accélérées et dans les conditions de conservation maximales recommandées ;
- Justificatif du choix des excipients, fonction de chacun dans la formulation et concentration ;
- Le choix et l'optimisation des procédés de fabrication en particulier pour les étapes critiques ; si applicable, le choix de la méthode de stérilisation ;
- Justification des surdosages introduits dans la formulation ;
- Si approprié, le statut microbiologique du produit, le choix du contenant utilisé, le choix et l'efficacité du conservateur utilisé ;

- Un tableau récapitulatif de la formulation des lots de PF utilisés pour les essais cliniques, les études de stabilité et les études de bioéquivalence.

Une revue de la littérature peut également être fournie comme support aux éléments du développement.

#### **5.4.12. Formulation**

Le demandeur doit donner la formulation définitive choisie pour un lot de fabrication industrielle *et* pour une dose unitaire, par exemple un comprimé, 5 ml de solution buvable ou le contenu d'une ampoule ou d'une poche de solution parentérale, etc.

Ceci doit inclure :

- La liste de tous les composants et leur fonction (PA, diluant/excipient, liant, désintégrant, lubrifiant, solvant de granulation, agent d'enrobage, anti-oxydant, conservateur, etc.) ;
- Les excipients qui peuvent être éliminés au cours de la fabrication (par exemple des solvants), ceux qui peuvent ne pas être ajoutés systématiquement à chaque lot (par exemple les acides et les bases utilisés pour ajuster le pH) ;
- Les conservateurs utilisés, leurs concentrations et leurs justifications ;
- La composition qualitative et quantitative de tout enrobage de comprimé, coque de gélule et encre imprimée sur la forme pharmaceutique ;
- Spécifier et justifier tous les surdosages ;
- La mention de toutes les substances dont la quantité peut varier (par exemple encre d'impression, enrobage du comprimé) et spécifier comment cette quantité est déterminée pour chaque lot (par exemple la teneur en eau du principe actif thérapeutique est ajustée pour obtenir le poids sec constant requis).

Les données de validation ou un argumentaire justifiant les écarts quantitatifs pour les excipients doivent être fournies. Les écarts ne doivent être ni excessifs ni systématiques (p. ex. "La quantité de tous les excipients peut varier de  $\pm 10\%$ ").

Les composants doivent être mentionnés sous leur nom propre, nom commun ou nom de pharmacopée et au besoin en mentionnant leurs qualités (par exemple Cellulose NF microcristalline ph 102).

#### **5.4.13. Sites de fabrication du produit fini**

Le demandeur doit indiquer :

- Le nom et l'adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la production du produit fini ;
- Les opérations réalisées sur chaque site (fabrication, conditionnement, étiquetage, contrôles, libération, etc.) ainsi que les sites chargés d'étape spécifique (fabrication d'un produit intermédiaire) ;
- La liste des autres sites de fabrication possibles/alternatifs.

#### **Pour les produits importés :**

Le demandeur doit fournir pour chaque site, un certificat BPF ou un certificat de produit pharmaceutique type OMS, conforme aux lignes directrices de l'OMS *sur le système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international*, pour le pays d'origine.

### *Qu'est-ce qu'un pays d'origine ?*

Dans le cadre de ce guide, le pays d'origine est défini comme le pays dans le/lesquels est situé le titulaire de l'AMM ou bien le pays où est effectuée la libération de la forme pharmaceutique finale du médicament.

NB : L'importance de cette notion est consécutive à la complexité due à l'organisation du commerce international. Chaque ARP doit être vigilante sur les confusions possibles avec la notion de pays de provenance et de fractionnement/dilution des responsabilités de manière générale.

#### **Pour les produits fabriqués sur le territoire national :**

Le demandeur doit fournir pour tous les sites implantés sur le territoire national, une copie de la licence établie par l'ARP et du certificat de BPF s'inspirant du certificat modèle BPF de l'OMS.

#### **5.4.14. Description détaillée et validation du procédé de fabrication du produit fini**

Le demandeur doit fournir :

- Un diagramme montrant les différentes étapes du procédé et à quelle étape les matières entrent dans le processus. Les étapes critiques et les points auxquels ont lieu les contrôles des procédés, en cours de fabrication ou en fin de production doivent être identifiés.
- La description détaillée du procédé de fabrication pour chaque dosage et formulation du produit fini, y compris pour le conditionnement et l'étiquetage. Cette description doit notamment mentionner les quantités d'ingrédients dispensés, l'identification des équipements par type et capacités, les paramètres des procédés (temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, gamme des températures, vitesse des machines à comprimés), la liste des contrôles effectués en cours de production et leurs limites, les précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (contrôle de l'éclairage de la température ou de l'humidité).

### *Quelques exemples de contrôles en cours de fabrication ?*

(i) granulations : humidité, homogénéité du mélange, densité en vrac et après tassement, distribution de la taille des particules ;  
(ii) produits solides à administration orale : poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids durant l'enrobage ;  
(iii) semi solides : viscosité, homogénéité, pH ;  
(iv) liquides : pH, densité, limpidité des solutions ;  
(v) parentérales : apparence, limpidité, volume et poids de remplissage, pH, essais d'intégrité des filtres, matière particulaire.

- Des copies de la formule de fabrication et du dossier de fabrication pour un lot type de production pour chaque concentration proposée, la taille de lot commercial et le lieu de fabrication. La formule originale de fabrication doit contenir les informations indiquées dans les BPF [38] et notamment les éléments suivants :
  - Différentes sections pour les différentes étapes de production (pesée, mise en œuvre, conditionnement, étiquetage, etc.) ;

- Calculs pertinents (par exemple si la masse de produit est ajusté sur la base des résultats des contrôles d'activités ou sur une base anhydre) ;
  - Identification de l'équipement ;
  - Paramètres du procédé ;
  - Contrôles en cours de fabrication ;
  - Plan d'échantillonnage (étapes, nombre, fréquence) ;
  - Précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit ;
  - Rendement théorique et réel.
- une copie du protocole de validation du procédé spécifique au médicament ; le protocole doit identifier les étapes critiques, l'équipement et les paramètres du procédé qui peuvent affecter la qualité du produit. Il doit définir les paramètres à surveiller, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation ;
  - si les études de validation du procédé ont déjà été effectuées, le demandeur devra fournir les données des études de validation du processus pour les étapes critiques de fabrication. Ces données doivent avoir été élaborées conformément aux lignes directrices sur ce sujet publiées par l'ARP, qui pourra se baser sur de nombreuses publications sur le sujet [81 et s.].

Les détails des procédés de stérilisation et/ou des procédures aseptiques et leur validation doivent être décrites avec la plus grande précision pour les produits stériles. Dans ce cas, les conditions, procédures et contrôles doivent être fournis en référence aux procédures opératoires standardisées mises en œuvre notamment pour les activités suivantes :

- Lavage, traitement et stérilisation des contenants des dispositifs de fermeture et des équipements ;
- Filtration des solutions ;
- Processus de lyophilisation ;
- Tests d'étanchéité ;
- Inspection finale du produit ;
- Cycle de stérilisation.

#### **5.4.15. Spécifications pour les excipients**

Le demandeur doit fournir pour chaque excipient, une liste des essais, des méthodes et des critères d'acceptation pour les résultats, y compris pour les matériaux qui ne constituent pas le médicament (solvants, solutions pour l'ajustement du pH, enrobage, coque de gélule et encre imprimée sur la forme pharmaceutique). Les méthodes d'essai doivent être décrites de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire.

Si la substance est contrôlée sur la base d'une monographie d'une pharmacopée, il suffit de fournir une copie de la monographie accompagnée des méthodes d'essai référencées mais non reproduites dans la monographie.

Si d'autres contrôles en plus de ceux prescrits dans la monographie ou si il n'existe pas de monographie pour cet excipient des précisions sur les spécifications choisies doivent être apportées par le demandeur.

Dans le cas des excipients d'origine naturelle :

- Pour les excipients d'origine animale, le demandeur doit également fournir des renseignements sur la source biologique, les contrôles effectués et notamment le contrôle des agents pathogènes non conventionnels tels que ceux des encéphalopathies spongiformes transmissibles. Des documents attestant l'innocuité de ces produits doivent être fournis.
- Pour les produits d'origine végétale (p. ex. soja ou arachide, etc.), le demandeur doit également fournir des renseignements sur :
  - les essais visant à déterminer les contaminations fongique et microbienne, y compris les aflatoxines et les infestations parasitaires et les limites admises ;
  - les essais pour rechercher les métaux toxiques ainsi que les contaminants (pesticides) et les produits de falsification éventuels.

Il n'est pas nécessaire de fournir le détail des procédures analytiques tirées d'une monographie d'une pharmacopée reconnue. Par contre le demandeur doit fournir le détail des procédures analytiques et des données de validation pour les contrôles effectués en plus de ceux décrits dans une monographie utilisée ainsi que pour tous les tests menés sur les excipients pour lesquels il n'existe pas de monographie.

Pour les excipients ne faisant l'objet d'aucune monographie dans une pharmacopée existante, le demandeur doit fournir des renseignements complets sur sa fabrication et fournir des données de sécurité concernant son usage et en particulier pour la voie d'administration choisie. Des certificats d'analyse d'un lot doivent être fournis pour chaque type d'excipient.

**Remarque :**

Seuls les colorants permis par la réglementation nationale ou, le cas échéant, par la " Liste des colorants alimentaires autorisés" de l'Union européenne [60 et 61] ou par le "Inactive ingredient guide" de la FDA ou par le "Japanese Pharmaceutical Excipients" peuvent être utilisés.

#### **5.4.16. Contrôle du produit fini**

Le demandeur doit fournir pour le produit fini des spécifications sur la libération et la durée de conservation du produit fini et notamment :

- Une liste des essais, des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation pour juger des résultats [70].
- Les méthodes d'essai doivent être décrites de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire. Si le médicament est testé sur la base d'une monographie d'une pharmacopée, il suffit de faire référence à la dite pharmacopée accompagnée des méthodes d'essai internes complémentaires. Des précisions sur toutes spécifications s'ajoutant à celles de la pharmacopée doivent être apportées.
- Les renseignements concernant les étalons et les substances de référence utilisés doivent être fournis, s'ils n'ont pas été décrits dans la partie sur les substances actives.
- Les résultats des études de validation des méthodes analytiques pour les essais de routine sur la libération et la durée de conservation du produit fini. Ces rapports doivent comprendre une description détaillée du protocole de validation utilisé, les données analytiques pour chacun des paramètres de validation et une discussion

des résultats. Pour les méthodes de la pharmacopée, il est nécessaire de fournir des données démontrant que la méthode est applicable à cette formulation.

- Les résultats d'au moins deux analyses de lot de production de chaque forme posologique avec date de fabrication, site de fabrication, taille du lot et utilisation.
- Pour les associations à doses fixes, les spécifications doivent tenir compte de la Ligne directrice de l'OMS [19].

Chaque spécification doit mentionner un numéro de référence, de version et une date à des fins de contrôle [71]. Chaque méthode doit indiquer le genre de procédure analytique utilisée (IR, UV, HPLC, etc.) et la source origine de la procédure analytique (USP, BP, Interne, Ph.Eur.).

**Voici quelques exemples de paramètres qui peuvent être inclus dans des spécifications relatives au produit fini :**

A la libération :

- Caractéristique général du produit : apparence et propriétés physico-chimiques
- Identité
- Dosage
- Produits de dégradation
- Résidus de solvant

Durée de conservation

- Apparence
- Dosage
- Produits de dégradation

D'autres tests vont être spécifiques de la forme pharmaceutique :

Comprimés et capsules

- Dissolution
- Désintégration
- Poids moyen et uniformité de masse
- Dureté
- Friabilité
- Diamètre
- Epaisseur
- Uniformité de teneur (si applicable)

Poudres et poudres en solution

- Variation en poids
- Teneur en eau
- Taux de mise en solution
- pH de la solution reconstituée

#### **5.4.17. Articles de conditionnement**

Le demandeur doit fournir les informations pour démontrer que le conditionnement choisi est bien adapté pour le stockage, le transport et l'utilisation [56]. Le demandeur doit :

- Donner une description détaillée du conditionnement,
- Fournir une description et les spécifications pour toute ou partie du récipient/système de fermeture entrant en contact direct avec le produit ou servant à

---

le protéger ou à l'administrer. La description détaillée doit inclure l'identification des fournisseurs, les dimensions, les dessins, la composition/la nature des matériaux et tout traitement additionnel des éléments du conditionnement.

Pour les produits pour usage parentéral et pour usage ophtalmologique, tous les matériaux entrant en contact avec n'importe quelle partie du produit et à n'importe quel stade doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée britannique (BP), européenne (EP), japonaise (JP), américaine (USP) ou internationale (Ph. Int.).

- Décrire les autres conditionnements (par exemple extérieurs) et spécifier les matériaux dans lesquels ils sont fabriqués,
- Montrer que les matériaux de conditionnement sont appropriés en termes de protection contre la température, la lumière et l'humidité, et compatibles avec le produit, y compris en termes de migration des substances, actives ou non, vers les matériaux du conditionnement et inversement, de sécurité des matériaux utilisés et de performances (par exemple reproductibilité de l'administration à l'aide d'un dispositif doseur).

#### **5.4.18. Etudes de stabilité du produit fini**

La conception des études de stabilité doit être basée sur les connaissances du comportement et des propriétés du principe actif et de la forme pharmaceutique choisie. Elles doivent être conçues pour détecter toute variation dans le temps des paramètres de qualité. Le demandeur doit fournir les éléments suivants :

- Les résultats des études de stabilité réalisées pour les lots d'une même formulation dans chacun des conditionnements commerciaux proposés. Les résultats d'essais concernant les formulations et/ou la même formulation dans un autre conditionnement peuvent être fournis, comme support d'information, mais il doit y avoir au moins des données sur le produit tel qu'il sera sur le marché,
- La méthodologie utilisée pour les études de stabilité, les essais appliqués sur le produit fini, les produits de dégradation identifiés éventuellement lors du développement ; si elle est identique à une méthodologie décrite dans une autre section du dossier, un renvoi à cette section suffit. Si une méthodologie différente a été utilisée, le demandeur doit fournir la validation des essais appliqués sur le produit fini, des essais des impuretés, et d'autres essais si nécessaire (p. ex. granulométrie).

Si le médicament contient des constituants bien connus présentés sous une forme galénique à libération immédiate, les études de stabilité seront conduites selon les lignes directrices nationales, ou à défaut régionales et/ou de l'OMS [26 et 27] applicable à ces produits. Pour les produits innovants, et en l'absence de lignes directrices adaptées, il faudra se référer aux lignes directrices correspondantes de l'ICH [28 et s.].

Pour la plupart des produits, il est nécessaire d'inclure les résultats des tests physiques aussi bien que chimiques, par exemple la présence de particules dans une solution et le taux de dissolution des formes pharmaceutiques solides. Dans tous les cas, les caractéristiques étudiées devraient être celles qui sont le plus susceptibles d'être modifiées durant le stockage et le transport, qui ne sont pas forcément surveillées en routine au moment de la production et qui pourraient être significative d'une instabilité. Voici quelques exemples de ces caractéristiques :

- Caractéristiques physiques (propriétés organoleptiques),
- Efficacité des additifs (agents anti-microbiens),
- Caractéristiques chimiques (contenu d'un produit de dégradation, conservateurs, antioxydant),
- Etude des interactions contenant/contenu [56].

Si le produit contient un conservateur antibactérien, l'efficacité de celui-ci doit être démontrée au moment de la libération des lots et à la fin de la durée de validité.

Les études doivent être réalisées sur trois lots de production dont l'un doit être à échelle industrielle ; les deux autres pouvant provenir de lots pilotes. Dans tous les cas, les procédés de fabrication de ces lots doivent simuler les conditions de fabrication des lots fabriqués en routine.

En fonction de l'étude choisie (accélérée ou à long terme), les fréquences des essais vont varier.

Voici quelques exemples :

- Test à long terme : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois,
- Test accéléré : 0, 1, 2, 3 et 6 mois.

Le demandeur doit spécifier la durée de validité proposée et la justifier au regard des résultats d'essais de stabilité. De même, les différences entre les spécifications de libération et de stabilité doivent être justifiées. Lors de l'interprétation des résultats des études de stabilité, les conditions de conservation proposées doivent être réalistes et applicables dans le pays où la demande est soumise.

Si les essais à long terme ne couvrent pas la durée totale de validité, le demandeur doit fournir l'engagement que les essais seront poursuivis jusqu'à ce que ces données soient produites.

Des données spécifiques doivent également être fournies sur la stabilité du produit après préparation recommandée sur les articles de conditionnement imprimés ou la notice du produit, par exemple : reconstitution d'une poudre pour suspension orale, dilution d'une injection. Les lots de fabrication récente, comme ceux dont la fabrication est plus ancienne, doivent être testés.

#### **5.4.19. Dossiers pharmacologique, toxicologique et efficacité du médicament**

Le demandeur doit fournir une information détaillée concernant la sécurité et l'efficacité telles qu'elles sont définies dans les lignes directrices par l'Union européenne, la U.S. Food and Drug Administration ou l'Agence japonaise de la Santé et des Affaires sociales pour les types de demandes suivantes : produits innovants, nouvelles indications, nouvelles populations de patients, modification de l'information sur le produit, nouvelles voies d'administration, nouvelles formes pharmaceutiques, toutes les formes à libération modifiée et les nouvelles associations de principes actifs.

Un dossier complet n'est pas exigé en général pour une demande concernant un nouveau médicament lorsque le principe actif existe déjà sur le marché, par exemple sous une forme pharmaceutique différente.

Plutôt que de fournir un dossier complet, il est acceptable de fournir un certificat de type OMS délivré par l'autorité compétente. Le certificat doit être accompagné de l'information sur le produit et toute notice destinée au patient, telle qu'elle est approuvée dans le pays délivrant le certificat. Il est demandé un dossier complet sur la *qualité* même si un certificat de type OMS est fourni.

Lorsque le médicament générique correspond à un produit existant déjà sur le marché (même principe actif, même forme pharmaceutique et dosage), ou lorsqu'un certificat de type OMS est fourni à la place de données complètes de sécurité et d'efficacité, il est possible de se limiter au dépôt d'un résumé des données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en lieu et place des dossiers.

Le dossier doit s'appuyer sur la littérature scientifique et être largement référencé. Les synthèses de la littérature publiées dans les revues faisant autorité sont particulièrement utiles. La littérature citée doit être en rapport le plus étroit possible avec le produit pour lequel la demande est soumise, par exemple en termes de voie d'administration, population de patients, indications, etc. Le demandeur doit inclure les publications les plus récentes.

#### **5.4.20. Interchangeabilité**

Le demandeur devra examiner l'interchangeabilité du produit avec le produit de référence, en se basant sur les lignes directrices nationales ou régionales ou, en leur absence, sur les Lignes directrices de l'OMS [31 et s.]. Des renseignements doivent porter sur la qualité, la stabilité, l'équivalence thérapeutique, l'information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés.

Si des données de bioéquivalence ont été soumises, le demandeur doit préciser si le lot utilisé lors de l'étude était en tous points identique au lot à enregistrer. S'il n'est pas identique, le demandeur doit fournir le détail des différences et justifier la pertinence de l'étude.

Le demandeur devra également examiner le potentiel allergénique ou l'existence d'un effet notoire des excipients dans la nouvelle formulation.

Le demandeur devra également fournir des données d'équivalence thérapeutique si nécessaire.

#### **Contenu d'un rapport d'une étude bioéquivalence**

Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence selon un format spécifié par l'ARP. Voici quelques éléments de contenu :

- Description de l'étude,
- Renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation,
- Conformité aux dispositions réglementaires et éthiques,
- Données sur les produits utilisés : fabricant, lieu de fabrication, n° de lot,
- Données sur le produit de référence utilisé,
- Caractéristiques des sujets de l'étude (volontaire sain, patients nombre de sujets, critères d'exclusions ou d'inclusions, données démographiques, etc.),
- Description des procédures de l'étude : administration des produits, repas, échantillon (sang, urine), temps et fréquence de l'échantillonnage,

- Description des méthodes analytiques et de leur validation pour le type d'échantillon,
- Tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d'essai et le produit de référence (données brutes/sources),
- Méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats,
- Description et justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs,
- Conclusions de l'étude.

#### **5.4.21. Article de conditionnement imprimé**

Le demandeur doit fournir des copies de toutes les impressions apparaissant sur le conditionnement primaire et sur le conditionnement extérieur. Si les articles de conditionnement imprimés définitifs ne sont pas disponibles, il doit fournir une maquette reproduisant les mentions qui figureront sur le produit final. La couleur et la dimension des étiquettes doivent être indiqués sur les maquettes fournies. L'étiquetage doit être conforme à la législation en vigueur et au moins aux mentions décrites dans les lignes directrices de l'OMS [54] ou d'autres lignes directrices internationalement reconnues [55].

De plus, le demandeur doit inclure les noms de tous les excipients à effet notoire connus pour poser des problèmes chez certains patients, (p. ex. gluten, métabisulfite, parabènes, éthanol ou tartrazine) [58].

Les conditions de conservation figurant sur l'emballage doivent pouvoir être respectées en pratique dans le réseau de distribution.

Les dispositions prévues pour les conditionnements primaires de petite dimension commercialisés dans un emballage doivent être respectées.

Les plaquettes thermoformées (blisters) et bandelettes doivent comporter, au minimum, les informations suivantes :

- (1) Nom, dosage et forme pharmaceutique du produit fini ;
- (2) Nom du fabricant, de la société ou du titulaire d'AMM ;
- (3) Numéro de lot attribué par le fabricant ;
- (4) Date de péremption lisible en clair (non codée).

#### **5.4.22. Information sur le produit (IP)**

Le demandeur doit indiquer quelle est l'information de référence pour ce produit ou fournir le projet d'information sur le produit basé sur l'exemple de "notice d'information sur le médicament" de l'OMS [49].

Lorsqu'il existe une monographie dans les Fiches Modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs ou dans le formulaire national ou dans le Formulaire Modèle de l'OMS, l'information sur le produit doit habituellement contenir toutes les informations de cette monographie, à condition que ces informations soient appropriées aux circonstances qui prévalent dans le pays. Il conviendra de justifier la non fourniture d'information. L'information concernant les effets indésirables doit être conforme aux lignes directrices du CIOMS [50].

L'information sur le produit ne doit pas mentionner d'indications non validées ou extrapolées. Des comparaisons favorables entre le produit et d'autres produits sont permises, à condition d'être solidement étayées par des références pertinentes, tirées de la littérature par exemple.

La conformité de l'information promotionnelle à l'information sur le produit (IP) (une fois que le contenu de l'IP a été approuvé) ainsi qu'aux lignes directrices citées en référence [49 et 50], est une condition d'AMM.

#### **5.4.23. Notice interne et information remise au patient**

Le demandeur doit fournir les copies des notices insérées dans le conditionnement et de toute information destinée à être remise au patient avec le produit. Elles doivent être cohérentes avec l'information sur le produit. Ces informations doivent être traduites correctement dans la langue du pays d'utilisation.

#### **5.4.24. Justification des différences avec le(s) certificat(s) de type OMS**

Lorsqu'il existe des différences entre le produit pour lequel la demande est soumise et celui commercialisé dans le ou les pays fournissant le(s) certificat(s) de type OMS, le demandeur doit fournir des arguments et/ou données justifiant l'applicabilité des certificats malgré les différences. Selon la situation, il peut être nécessaire de fournir des données de validation pour les différences touchant aux sites de fabrication, spécifications, formulation, etc.

Il faut noter que seules des différences mineures sont susceptibles d'être acceptées. Des différences concernant les articles de conditionnement imprimés du conditionnement ne sont pas nécessairement à justifier tant qu'elles satisfont aux exigences mentionnées précédemment et qu'elles sont cohérentes avec l'information approuvée sur le produit.

### **5.5. Echantillons**

Dans de nombreux cas, le demandeur de l'AMM devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que éventuellement les analyses qu'elle jugera nécessaires. Généralement la note pour les demandeurs ou une ligne directrice émise par l'ARP définit le nombre des échantillons à fournir ainsi que s'ils doivent être accompagnés ou non de leur bulletin d'analyse.



---

## Glossaire

### **Autorisation de mise sur le marché**

Document officiel émis par l'ARP, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci.

### **Autorité de réglementation pharmaceutique**

Organisme national responsable de l'homologation et des autres activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques.

### **Autorité « Référent »**

Autorité de réglementation pharmaceutique étrangère dont les compétences et l'expertise sont reconnues par une ARP nationale et dont les rapports, les décisions, les avis scientifiques sont susceptibles d'être pris en considération au niveau national. Dans certains Etats membres, cette reconnaissance peut être implicite ou bien explicite sous la forme d'une procédure administrative voire légale. Cette procédure doit être dynamique et évoluer en fonction du contexte.

### **Biodisponibilité**

Vitesse et taux de libération du principe actif d'une préparation pharmaceutique, déterminés par sa courbe de concentration dans la circulation générale en fonction du temps ou par son excrétion dans l'urine.

### **Bioéquivalence**

Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité (vitesse et taux de libération), après administration de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques.

### **Bonnes pratiques cliniques**

Normes applicables à la conception, à la conduite, à la surveillance et à l'arrêt des essais cliniques, ainsi qu'aux activités d'audit, d'analyse, de compte rendu et de documentation, et garantissant que ces études s'appuient sur des principes scientifiques et éthiques solides et que les propriétés cliniques du produit étudié (qu'il soit à usage diagnostique, thérapeutique ou prophylactique) sont correctement documentées.

### **Bonnes pratiques de fabrication**

Aspect de l'assurance de la qualité garantissant que les médicaments sont constamment fabriqués et contrôlés selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation prévue et conformément aux conditions de l'AMM.

### **Conditionnement**

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini. Remarque : le remplissage stérile ne fait normalement pas partie du conditionnement, le produit en vrac étant alors réparti dans des récipients primaires qui ne sont pas le conditionnement final du produit.

#### **Conditionnement primaire**

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

#### **Conditionnement secondaire**

L'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.

### **Contrôle de la qualité**

Dans le cadre des BPF, pratique recouvrant l'échantillonnage, la caractérisation et les essais des produits, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de sortie des produits. Il permet de veiller à ce que tous les tests nécessaires aient bien été effectués et à ce qu'aucun matériel ne soit proposé à l'utilisation, ni qu'aucun produit ne soit proposé à la vente ou à l'approvisionnement, sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

### **Date de fabrication**

Date fixée pour chaque lot, correspondant à la date d'achèvement de la fabrication. Elle est normalement exprimée par un mois et une année. On peut prendre comme date de fabrication la date de l'analyse ayant conduit à la mise en circulation du lot, à condition que la période entre le début de la production et la mise en circulation du produit ne dépasse pas un vingtième de la durée de conservation.

### **Date limite d'utilisation (date de péremption)**

La date limite d'utilisation figurant sur le récipient d'un médicament est la date jusqu'à laquelle (inclusivement) le produit est supposé rester conforme aux spécifications s'il est convenablement stocké. Elle est obtenue pour chaque lot d'après la durée de conservation, à partir de la date de fabrication.

### **Durée de conservation (durée de validité)**

Durée pendant laquelle un médicament est supposé, s'il est convenablement stocké, rester conforme aux spécifications ; elle est déterminée par des études de stabilité sur un certain nombre de lots. La durée de conservation est utilisée pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque lot.

### **Dénomination commune internationale**

La dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé.

### **Dosage du médicament**

La teneur en principe actif exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation.

### **Équivalence pharmaceutique**

Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie.

---

Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique, car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.

**Équivalence thérapeutique**

Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou in vitro) montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes.

**Essai clinique**

Étude systématique d'un médicament chez des sujets humains (y compris des patients et d'autres volontaires) en vue de découvrir ou de vérifier ses effets, reconnaître d'éventuelles réactions indésirables et/ou étudier l'absorption du produit en question, sa distribution, son métabolisme et son excrétion de façon à en évaluer l'efficacité et la sécurité.

**Essais de stabilité**

Le but des essais de stabilité est de fournir des informations destinées à définir la durée de conservation du médicament dans son récipient d'origine et à spécifier les conditions de stockage.

**Études de dégradation accélérée**

Études destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en utilisant des conditions de stockage exagérées afin de surveiller les réactions de dégradation et de prévoir la durée de conservation dans des conditions normales de stockage. Les études de dégradation accélérée peuvent comporter des températures élevées (par exemple 37-40°C et jusqu'à 50-55°C), un degré hygrométrique élevé et une exposition à la lumière. Ces études ne permettent d'établir qu'une durée de conservation provisoire. Elles doivent donc toujours être complétées par des études en temps réel dans les conditions de stockage prévues.

**Événement indésirable**

Tout événement médical fâcheux chez un sujet ayant reçu un médicament, sans qu'il y ait nécessairement une relation de cause à effet avec ce traitement.

**Événement indésirable grave**

Événement associé au décès d'un patient, à son hospitalisation, au prolongement de l'hospitalisation, à une invalidité ou à une incapacité persistante ou importante, ou tout autre événement mettant la vie en danger.

**Excipient à effet notoire**

Excipient à effet notoire, tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

**Fabricant**

Société qui effectue au moins une étape de la fabrication.

### **Fabrication**

Toutes les opérations relatives à la production : achat du matériel et des produits, production elle-même, contrôle de la qualité, libération du produit fini, stockage, expédition du produit fini et contrôles à tous les stades.

### **Forme pharmaceutique**

Forme sous laquelle se présente une préparation pharmaceutique (comprimés, gélules, solution, suppositoires, etc.).

### **Information sur le produit**

Normalement elle comprend l'information destinée au corps médical et au public (notice de conditionnement) telle qu'elle a été approuvée dans le pays exportateur et, lorsqu'ils existent, une fiche de données ou un résumé des caractéristiques du produit approuvé par l'ARP.

### **Inspection**

Examen officiel mené par les autorités compétentes sur les lieux et/ou dans les établissements de façon à vérifier le respect de la réglementation et des BPC applicables.

### **Libération de lot**

Procédure qui consiste à s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle du lot aux exigences de l'AMM, aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication et de toute autre exigence légale pertinente avant sa mise sur le marché.

### **Lot (selon définition des lignes directrices sur système de certification)**

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un médicament fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. En cas de fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final homogène.

### **Médicament**

Toute préparation à usage humain ou administrée à des animaux, destinée à modifier ou explorer des systèmes physiologiques ou des états pathologiques au bénéfice de celui qui le prend.

### **Médicament de comparaison**

Un médicament de comparaison est un médicament avec lequel le nouveau produit est censé être interchangeable dans la pratique clinique. Normalement, le médicament de comparaison sera le médicament innovant, dont l'efficacité, la sécurité et la qualité ont été établies.

### **Médicament générique**

Le terme «médicament générique» peut avoir des significations sensiblement différentes selon le contexte. C'est pourquoi on s'est efforcé de l'utiliser le moins possible dans le présent document et de le remplacer par le terme «médicament multisources» (voir définition ci-après). Les médicaments génériques peuvent être commercialisés, soit sous la dénomination commune officielle, soit sous un nouveau nom de marque (spécialité). Les formes galéniques sous lesquelles ils se présentent et/ou le dosage peuvent être différents de ceux du médicament d'origine (médicament innovant). Toutefois, lorsque le terme «médicament générique» est utilisé dans le présent document, il désigne un médicament généralement

---

destiné à être interchangeable avec le médicament innovant, fabriqué le plus souvent sans licence du fabricant de ce dernier, et commercialisé après l'expiration du brevet ou des autres droits d'exclusivité.

**Médicament innovant**

En général, le médicament innovant est celui qui a bénéficié de la première AMM (normalement un médicament breveté) sur la base de la documentation présentée pour établir son efficacité, sa sécurité et sa qualité (conformément aux normes en vigueur à l'époque). Dans le cas des médicaments commercialisés depuis de nombreuses années, il n'est pas toujours possible d'identifier un produit innovant.

**Médicament interchangeable**

Un médicament est dit interchangeable lorsqu'il est thérapeutiquement équivalent à un médicament de comparaison.

**Médicament multisource**

Les médicaments multisources sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables.

**Médication familiale**

Le terme Médication familiale est habituellement utilisé pour les médicaments à prescription médicale facultative (Over-the-counter /OTC en anglais).

**Notice**

Le document d'information accompagnant les médicaments et destiné à l'utilisateur.

**Pays d'origine**

Dans le cadre de ce guide, le *pays d'origine* est défini comme le pays dans le/lesquels est situé le titulaire de l'AMM ou bien le pays où est effectuée la libération de la forme pharmaceutique finale du médicament. .

**Production**

Ensemble des opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement, en passant par leur transformation et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

**Produit fini**

Produit qui a subi toutes les étapes de la production, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage.

**Produit pharmaceutique**

Dans ce document les termes "*produit pharmaceutique*" et "*médicament*" sont utilisés indifféremment.

**Produit en vrac**

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication, à l'exclusion du conditionnement final.

**Rapports périodiques de pharmacovigilance**

Le laboratoire pharmaceutique commercialisant un médicament doit transmettre à l'ARP un rapport présentant la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables

qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament. Le rapport périodique (Periodic safety update report en anglais) contient une liste (*line-listing*) des effets indésirables survenus pendant la période considérée et rapportés au laboratoire pharmaceutique ainsi qu'une analyse et/ou synthèse de ces effets indésirables.

### **Réaction indésirable**

Réaction nocive et non recherchée à un médicament, survenant aux doses normalement utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques, ou pour modifier une fonction physiologique.

### **Renouvellement**

Procédure suivie par le titulaire d'une AMM, qui a été attribuée pour une période déterminée et qui arrive à expiration, s'il souhaite continuer à commercialiser le médicament autorisé. Ce renouvellement sera ainsi l'occasion pour l'autorité de mettre à jour et de consolider l'information détenue sur ces médicaments.

### **Résumé des caractéristiques du produit**

Information sur le produit, telle qu'elle a été approuvée par l'ARP. Ce résumé sert de document de base pour la production de l'information destinée au corps médical et aux consommateurs (étiquettes et notices de conditionnement) ainsi que pour le contrôle de la publicité (voir aussi Information sur le produit).

### **Révision**

Procédure à l'initiative de l'ARP qui décide de réévaluer de manière ponctuelle un ou plusieurs dossiers de médicaments qui ont déjà reçu une AMM, par exemple d'une même classe thérapeutique.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Toute personne physique ou morale bénéficiant d'une AMM d'un médicament.

### **Stabilité**

Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés dans des limites déterminées, pendant toute sa durée de conservation. Les aspects suivants de la stabilité doivent être examinés : chimique, physique, microbiologique et biopharmaceutique.

### **Validation**

Opération consistant à prouver, qu'un mode opératoire, un procédé, un matériel (y compris les logiciels ou matériels informatiques), une activité ou un système permet effectivement d'obtenir le résultat escompté.

## Abréviations

|          |  |
|----------|--|
| AMM      | Autorisation de mise sur le marché   |
| ARP      | Autorité de réglementation pharmaceutique  |
| ATC      | Classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification)                            |
| BCS      | Système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutical classification system)  |
| BP       | Pharmacopée britannique (British Pharmacopoeia)  |
| BPC      | Bonnes pratiques cliniques   |
| BPD      | Bonnes pratiques de distribution   |
| BPF      | Bonnes pratiques de fabrication  |
| BPG      | Bonnes pratiques de gouvernance  |
| BPL      | Bonnes pratiques de laboratoire  |
| ICH/CIH  | Conférence Internationale sur l'Harmonisation  |
| CEP      | Certificat européen de conformité  |
| CIOMS    | Council for international organizations of medical sciences  |
| CPP      | Certificat de produits pharmaceutiques modèle OMS  |
| DCI      | Dénomination commune internationale  |
| DDD      | Dose quotidienne déterminée (Defined daily dose)   |
| DEQM     | Direction européenne de la qualité du médicament   |
| DMF      | « Drug master file »   |
| EMA      | Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)  |
| FDA      | Food and Drug Administration   |
| HPLC     | Chromatographie liquide haute performance  |
| ICDRA    | Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (International Conference of Drug Regulatory Authorities) |
| Ph. Int. | Pharmacopée Internationale   |
| IP       | Information sur le produit   |
| IR       | Infra-rouge  |
| JP       | Pharmacopée japonaise (Japanese pharmacopoeia)   |
| OCDE     | Organisation de coopération et de développement économiques  |
| OMS      | Organisation mondiale de la Santé  |
| ONG      | Organisation non gouvernementale   |
| PA       | Principe actif   |
| PH.EUR   | Pharmacopée européenne (European Pharmacopoeia/EP)   |
| PPC      | Produit pharmaceutique de comparaison  |
| PSUR     | Rapport périodique de pharmacovigilance  |
| RCP      | Résumé des caractéristiques du produit   |
| RMN      | Résonnance magnétique nucléaire  |
| SMQ      | Système de management de la qualité  |
| UE       | Union Européenne   |
| USP      | Pharmacopée américaine (United States Pharmacopoeia)   |



## Références et autres sources documentaires

Note 1 : Dans la mesure du possible, les lignes directrices citées ci-dessous sont celles émises par l'OMS ou d'autres organisations internationales. Des lignes directrices régionales sont citées si elles sont susceptibles d'apporter une contribution significative. (Pour plus d'informations consulter le site Internet OMS à l'adresse suivante <http://www.who.int/medicines/en/index.html>)

### Ouvrages généraux

- [1] Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: A manual for drug regulatory authorities. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998. (WHO/DMP/RGS/98.5).

Un certain nombre de documents de l'Organisation mondiale de la Santé mentionnés ici sont également disponibles sous forme d'abrégés publiés par l'OMS, et notamment

Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents. Genève, Organisation mondiale de la Santé,  
Volume 1, 1997,  
Volume 2, 2<sup>ème</sup> édition, 2007.

### Droits de propriété intellectuelle et accès aux médicaments

- [2] Mondialisation et accès aux médicaments. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999.
- [3] Mondialisation, ADPIC et accès aux produits pharmaceutiques. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 3. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001.
- [4] Des brevets contre des patients : Cinq ans après la Déclaration de Doha. Document d'information. Oxford, Oxfam International, 2007.
- [5] Correa CM. Implications de la Déclaration sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique adoptée à Doha. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.
- [6] Santé publique, innovation et droits de propriété intellectuelle - Rapport de la Commission sur les droits de la propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006.
- [7] Correa CM. Intégration de considérations de santé publique dans la législation en matière de brevets des pays en développement. Genève, South Centre, 2001.

### Prix des médicaments

- [8] Guide d'analyse économique du circuit du médicament. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001.
- [9] Les prix des médicaments - une nouvelle approche pour les mesurer. Genève, Organisation mondiale de la Santé et Health Action International, 2003. (WHO/EDM/PAR/2003.2).

- [10] MSF, OMS, ONUSIDA, UNICEF. Sources et prix d'une sélection de médicaments et tests diagnostiques pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
- [11] MSH, OMS, PSI, RBM, UNICEF. Sources et prix d'une sélection de produits pour la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Fonds des Nations Unies pour l'Enfance, Population Services International, Management Sciences for Health, 2004.

### **Législation**

- [12] Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente et unième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990, Annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 790).
- [13] Pour une réglementation efficace du médicament: Que peut faire un pays ? Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999. (WHO/HTP/EDM/MAC811)/99.6).
- [14] Législation nationale visant à réglementer le secteur pharmaceutique : Principes directeurs pour les autorités de réglementation pharmaceutique à capacités limitées. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-cinquième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, Annexe 8 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 885).
- [15] How to implement computer-assisted drug registration? A practical guide for drug regulatory authorities. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998. (WHO/DMP/RGS/98.2).
- [16] Model system for computer-assisted drug registration. User manual. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998. (WHO/DMP/RGS/98.3).

### **Enregistrement**

- [17] Référentiel pour l'harmonisation des procédures d'enregistrement des médicaments essentiels génériques dans les pays de la zone franc et pays associés. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999.
- [18] Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000.
- [19] Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005, Annex 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 929).
- [20] Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996, Annexe 11 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).
- [21] Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (M4). International Conference on Harmonisation of

---

Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA559.pdf>.

- [22] Ebauche ligne directrice à l'intention de l'industrie. Préparation de présentations de drogue nouvelle dans le format du CTD. Direction générale des produits de santé et des aliments. Ottawa, Santé Canada, 2003.

### Gestion du risque

- [23] Application of hazard analysis and critical control point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, Annex 7 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 908).
- [24] Quality risk management (Q9). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q9>

### Médicaments contrefaits

- [25] Médicaments contrefaits. Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000.

### Etudes de stabilité

*Note: Il est nécessaire de veiller dans un premier temps à utiliser les lignes directrices nationales si elles existent, régionales ou de l'OMS les plus récentes applicables à votre zone climatique.*

- [26] Lignes directrices pour l'étude de la stabilité des formes pharmaceutiques classiques contenant des principes actifs connus. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).  
\*Voir amendement ci-dessous

**\*Important: Amendment from the 40<sup>th</sup> Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Geneva, 2006 on Stability testing conditions**

*The Secretariat reminded the Committee that the WHO guidelines had been revised in the light of harmonization efforts in collaboration with ICH. Subsequently focus had been placed within regional harmonization initiatives on the recommendations for hot and humid conditions (referred to as Zone IV). After extensive discussion the Committee reached consensus that the WHO stability guidelines be amended to reflect conditions for Zone IV as follows:*

- Zone IVa (30 degrees Celsius and 65% relative humidity); and
- Zone IVb (30 degrees Celsius and 75% relative humidity).

*It was agreed that each individual Member State within the former Zone IV would need to indicate whether its territory should be classified as Zone IVa or IVb.*

- [27] Stability testing of active pharmaceutical ingredients and pharmaceutical products - Working document. Genève, Organisation mondiale de la Santé. (QAS/06.179/Rev.2).
- [28] Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. [http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q1A\(R2\)](http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q1A(R2)).

- [29] Stability testing: photostability testing of new drug substances and products (Q1B). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q1B>.
- [30] Evaluation of stability data (Q1E). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q1E>

### **Interchangeabilité**

- [31] Lignes directrices concernant les critères d'homologation des médicaments multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996, Annexe 9 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863). (Attention ce document a été révisé et mis à jour en 2006 en version anglaise uniquement (voir infra)).
- [32] Multisource (generic) pharmaceutical products. Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, Annex 7 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
- [33] Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. In : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, Annex 8 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
- [34] Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annex 11 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902). (Attention ce document est en cours de révision et sera sans doute remplacé (voir infra)).
- [35] List of comparator products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annex 11 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902). (Attention ce document est en constante révision et sera sans doute remplacé).

### **Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)**

- [36] Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997. (WHO/PHARM S/NOM 1570).
- [37] Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI) recommandées: 59ème liste. (Une mise à jour de cette liste est disponible sur le site de l'OMS à l'adresse suivante : <http://www.who.int/medicines/services/inn/en/index.html>)

## Bonnes pratiques de fabrication

Les documents principaux relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication ont été rassemblés dans l'ouvrage suivant :

- [38] Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.

Différentes mises à jour concernant des aspects spécifiques des Bonnes pratiques de fabrications de l'OMS sont disponibles sur le site de l'OMS à l'adresse suivante: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html)

Des lignes directrices relatives à la fabrication et à la qualité du produit fini sont également disponibles sur le site de l'Agence européenne du Médicament à l'adresse suivante: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm>

Le système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PICS) a publié également plusieurs documents concernant les bonnes pratiques de fabrication et l'inspection. Ils sont disponibles sur le site Internet du à l'adresse suivante : <http://www.picscheme.org/index.php>

Les lignes directrices publiées par la Food and Drug Administration pour le domaine du médicament peuvent être consultées à l'adresse suivante: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> et notamment celles relatives aux transpositions d'échelle. (Scale-Up and Post-Approval Changes - SUPAC).

Les lignes directrices adoptées par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives aux médicaments à usage humain (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/ICH) sont disponibles sur le site Internet à l'adresse suivante: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

## Développement pharmaceutique

- [39] Pharmaceutical development (Q8 Step 4). November 2005. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q8>
- [40] Guidance for industry on ANDAs: Pharmaceutical solid polymorphism chemistry, manufacturing, and controls information. Rockville, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER/OGD), 2007. <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/7590fnl.htm>

## Principes actifs

- [41] Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth Report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, Annex 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 917).

- [42] WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS): Guidelines on implementation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth Report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, Annex 3 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 917).
- [43] Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. Strasbourg, European Directorate for the Quality of Medicines, February 2007. (PA/PH/ CEP (04) 1 4R).  
[http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Content\\_of\\_the\\_dossier\\_for\\_chemical\\_purity\\_and\\_microbiological\\_quality.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Content_of_the_dossier_for_chemical_purity_and_microbiological_quality.pdf)
- [44] Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (revised version, February 2007). Strasbourg, Council of Europe Public Health Committee. Resolution AP-CSP(07)1.
- [45] Guideline on active substance master file procedure - Committee for Medicinal Products for Human Use. (EMA/CPMP/QWP/227/02 Rev 2).  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/022702en.pdf>

### **Commerce international**

- [46] Lignes directrices concernant l'application du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996, Annexe 10 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).
- [47] Proposal for improvement of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007. Working document QAS/07.240.

### **Données cliniques**

- [48] Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995, pages 97-137. (OMS, Série de Rapports techniques, N° 850. Les bonnes pratiques cliniques sont également disponible en français sur le site de l'OMS à l'adresse suivante: <http://www.who.int/medicinedocs>

### **Etiquetage / Information du patient**

- [49] Critères éthiques applicables à la promotion des médicaments. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998.
- [50] Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs. Report of Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS Working groups III and V. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 1999.
- [51] A guideline on summary of product characteristics (revision 1). Notice to applicants. Brussels, European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Pharmaceuticals, October 2005.

- [52] Guide sur le contenu de la monographie Produit (appellation canadienne). Ottawa, Santé Canada, 2004. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm\\_mp-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp-fra.php)

Série de lignes directrices publiées par US/FDA à l'adresse suivante: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm#Labeling>

- [53] WHO Model Prescribing Information Series:
- *Drugs used in the treatment of streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever.* Geneva, World Health Organization, 1999.
  - *Drugs used in HIV-related infections.* Geneva, World Health Organization, 1999.
  - *Drugs used in leprosy.* Geneva, World Health Organization, 1998.
  - *Drugs used in skin diseases.* Geneva, World Health Organization, 1997.
  - *Drugs used in parasitic diseases.* Geneva, World Health Organization, 1995.
  - *Drugs used in sexually transmitted diseases and HIV infection.* Geneva, World Health Organization, 1995.
  - *Drugs used in anaesthesia.* Geneva, World Health Organization, 1989.

### Conditionnement

- [54] Guidelines on packaging for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annex 7 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902).
- [55] Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Community. Notice to applicants. Brussels, European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Pharmaceuticals, February 2008.
- [56] Guideline on plastic immediate packaging materials. London, European Medicines Agency,- Committee for Medicinal Products for Human Use, Mai 2005 (EMA/CPMP/QWP/4359/03).

### Excipients

- [57] Guideline on excipient in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. London, European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)
- [58] Guidelines on excipient in the label and package leaflet of medicinal products for human use Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Notice to applicants. Brussels, European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Pharmaceuticals, July 2003. (CPMP/463/00).
- [59] Liste des excipients à effet notoire (Afssaps/Répertoire des médicaments génériques/06.2007). Une liste à jour est disponible sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à l'adresse suivante : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/generiq/indgen.htm>
- [60] Directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. Journal Officiel de la Communauté Européenne L 237 du 10.9.1994, p. 13-29.

[61] Directive 95/45/CE de la Commission, du 26 juillet 1995, établissant des critères de pureté spécifiques pour les colorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires. Journal Officiel de la Communauté Européenne L 226 du 22.9.1995.

[62] Handbook of pharmaceutical excipients. Washington D.C. and London, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2005.

### **Plantes médicinales**

[63] Quality control methods for medicinal plant materials. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998.

### **Médicaments essentiels**

[64] Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels. 15e liste. Mars 2007 (disponible également sur le site de l'OMS à l'adresse suivante: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/FRENCH\\_EML15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/FRENCH_EML15.pdf))

### **Spécifications, méthode analytique et validation des méthodes**

[65] The International Pharmacopoeia, 4th édition. Genève Organisation mondiale de la Santé, 2008. Consultable en ligne à l'adresse suivante : <http://www.who.int/phint>

[66] WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1 (1999), volume 2 (2004) and volume 3 (2007). Genève, Organisation mondiale de la Santé.

[67] Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline, November 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>

[68] Reviewer guidance, validation of chromatographic methods. Rockville, U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1994.

[69] Validation des méthodes d'analyse des produits pharmaceutiques. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).

[70] Tests simplifiés pour les médicaments. Substances pharmaceutiques, préparations à base de plantes et préparations pharmaceutiques. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999.

[71] Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances (Q6A Step 4). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline, October 1999.

[72] Model certificate of analysis. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annex 10 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902).

## Variations

- [73] Guidance on variations to a prequalified product dossier. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007, Annex 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 943).
- [74] Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications. European Commission/Enterprise and Industry Directorate-General/Pharmaceuticals
- [75] Guideline on the categorisation of extension applications (EA) versus variations applications (VA). Notice to applicants. Brussels, European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Pharmaceuticals, (October 2003).

## Impuretés

- [76] Impurities in new drug substances Q3A(R1). (February 2002). - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- [77] Impurities in New Drug Products Q3B(R1). (February 2003) - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals For Human Use - ICH Harmonised Tripartite Guideline
- [78] Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R3) (November 2005) - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals For Human Use - ICH Harmonised Tripartite Guideline.

## ATC Classification

- [79] Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Centre collaborateur OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques (révisé annuellement). (Disponible à l'adresse suivante: <http://www.whocc.no/atcddd/>).
- [80] The Anatomical, Therapeutic Chemical (ATC) classification system. In: The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007, Annex 3 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 946).

## Validation des procédés

- [81] Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques: lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication. Dans : Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996, Annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).
- [82] Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, Annex 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
- [83] Note for guidance on process validation. Committee for Proprietary Medicinal Products. London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001. (EMA/CPMP/QWP/848/96/2001).



## Annexes

### Annexe 1 : Documents modèles

|     |  |
|-----|--|
| DM1 | Modèle de formulaire de déclaration  |
| DM2 | Modèle de certificat/attestation du demandeur  |
| DM3 | Modèle de contenu de note aux demandeurs   |
| DM4 | Modèle de table des matières d'un dossier de demande   |
| DM5 | Modèle de lignes directrices relatives aux conflits d'intérêts                               |
| DM6 | Modèle de texte pour une déclaration de conflit d'intérêts                                   |
| DM7 | Modèle de contrat entre l'autorité de réglementation pharmaceutique et un évaluateur externe |

### Annexe 2 : Exemple français de sanctions applicables dans le domaine pharmaceutique

### Annexe 3 : Exemple de rapport d'évaluation

### Annexe 4 : Conseils détaillés aux évaluateurs

### Annexe 5 : Check-lists

|                |  |
|----------------|--|
| Check-list 5.1 | Décider de l'acceptabilité d'une demande pour une autorisation de mise sur le marché |
| Check-list 5.2 | Décider de l'acceptabilité d'une demande pour un renouvellement                      |
| Check-list 5.3 | Evaluer une demande pour une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement |
| Check-list 5.4 | Evaluer une demande pour une modification  |
| Check-list 5.5 | Evaluer un certificat de produits pharmaceutiques modèle OMS                         |
| Check-list 5.6 | Evaluer l'information sur le produit   |
| Check-list 5.7 | Evaluer l'interchangeabilité   |

### Annexe 6 : Tableaux

|             |   |
|-------------|---|
| Tableau 6.1 | Raisons justifiant les demandes d'information selon le modèle de format de demande  |
| Tableau 6.2 | Différences entre (1) évaluer une demande pour une modification et (2) évaluer une demande pour une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement |

### Annexe 7 : Modèles de lettre

|      |   |
|------|---|
| ML 1 | Demande d'informations avant d'accepter une demande   |
| ML 2 | Information d'un demandeur de l'acceptation de sa demande   |
| ML 3 | Demande d'informations pendant l'évaluation d'une demande   |
| ML 4 | Lettre de notification d'une autorisation de mise sur le marché   |
| ML 5 | Lettre de notification d'une demande de renouvellement acceptée   |
| ML 6 | Lettre de notification d'une demande de modification acceptée   |
| ML 7 | Lettre de notification au demandeur du rejet de sa demande  |
| ML 8 | Lettre de demande de régularisation au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'une modification relative au produit, en cas de non information préalable |



## Annexe 1 : Documents modèles

Ces documents modèles constituent une source d'information et ne doivent pas être considérés comme " gravés dans le marbre". Les ARP ne doivent pas hésiter à les modifier si nécessaire, pour satisfaire par exemple aux exigences locales et à la législation en vigueur.

### DM1 : Modèle de formulaire de déclaration

(à joindre à toute demande)

Autorisation de mise sur le marché n° :  
(à compléter uniquement en cas de modification ou renouvellement de l'AMM)

.....

#### A. Type de demande (cocher la case correspondante)

Nouvelle demande d'AMM d'un médicament

Renouvellement d'une AMM existante

Modification d'une AMM existante

#### B. Identification du médicament

- Nom de la spécialité (nom commercial)
- Dénomination(s) approuvée(e) du ou des principe(s) actif(s) (utiliser la DCI lorsqu'elle existe)
- Composition quantitative en principe(s) actif(s) par dose unitaire
- Forme pharmaceutique
- Conditionnement (y compris quantité par emballage)
- Voie d'administration
- Classe thérapeutique (utiliser la classification nationale lorsqu'elle existe)

Pour chaque pays d'origine (car un même médicament peut avoir plus d'un pays d'origine), joindre un certificat délivré par l'autorité compétente et conforme au Système OMS de Certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

#### C. Demandeur (futur titulaire de l'AMM)

Nom .....

Adresse du siège social .....

.....

Adresse postale .....

Téléphone .....

Télécopie .....

Statut juridique: (Personne physique ou morale)

**D. Personne habilitée à représenter le demandeur**

Nom .....  
Fonction dans la compagnie/contrat/lettre de délégation/procuration .....  
Adresse postale .....  
Téléphone .....  
Télécopie .....  
Adresse e-mail .....

**E. Fabricant de la forme pharmaceutique finale et autres responsabilités**

Nom .....  
Adresse du siège social .....

Adresse postale .....  
Téléphone .....  
Télécopie .....  
Statut juridique: (Personne physique ou morale)

Nom et l'adresse de la personne responsable de la libération des lots

Nom et adresse du responsable de la pharmacovigilance

**F. Echantillons**

**DM2 : Modèle de Certificat/Attestation du demandeur**

Je soussigné, certifie que l'information contenue dans les documents accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché de :

Nom de la spécialité (nom commercial) .....  
 Dénomination(s) commune(s) approuvée(s) (utiliser la DCI lorsqu'elle existe) .....  
 Composition quantitative en principe(s) actif(s) par dose unitaire .....  
 Forme pharmaceutique .....  
 Compagnie soumettant la demande .....

est correcte et exacte, et reflète l'intégralité de l'information disponible. Je certifie en outre que j'ai examiné les déclarations qui suivent et j'atteste de leur exactitude (et m'engage à les respecter, si nécessaire). Je précise que des sanctions pourraient découler du non-respect de ces déclarations.

1. La ligne directrice relative aux "Bonnes pratiques de fabrications" dans sa version la plus récente ou une mise à jour de celle-ci ou une ligne directrice nationale équivalente, est pleinement appliquée dans tous les sites participant à la fabrication du produit.
2. Pour chaque forme pharmaceutique et dosage, la formulation est identique à celle de la formule originale de fabrication et des dossiers de fabrication de lot.
3. Le procédé de fabrication est celui spécifié dans la formule originale de fabrication et les dossiers de fabrication de lot.
4. Chaque lot de matières premières est soit testé soit certifié conforme (dans le certificat d'analyse accompagnant ce lot) aux spécifications contenues dans la documentation d'accompagnement et doit correspondre entièrement à ces spécifications *avant d'être libéré à des fins de fabrication*.
5. Tous les lots de principe(s) actif(s) pharmaceutique(s) proviennent des fabricants d'origine, mentionnés dans la documentation d'accompagnement.
6. Aucun lot de principe actif pharmaceutique ne sera utilisé sans qu'une copie du certificat de lot établi par le fabricant du principe actif soit disponible.
7. Chaque lot d'article de conditionnement est testé ou certifié sur l'ensemble des spécifications contenues dans la documentation d'accompagnement et correspond entièrement à ces spécifications *avant d'être libéré à des fins de fabrication*.
8. Chaque lot de produit fini est soit testé soit certifié (dans le certificat d'analyse accompagnant ce lot), sur l'ensemble des spécifications contenues dans la documentation d'accompagnement et correspond entièrement aux spécifications de libération *avant d'être libéré pour la vente*.
9. La personne chargée de la libération du médicament pour la vente est une personne autorisée telle que définie dans les lignes directrices de l'OMS "Bonnes pratiques de fabrication : Personne autorisée - rôle, fonctions et formation" ou un représentant de la personne autorisée comme le prévoit la réglementation du pays.
10. Les procédures de contrôle du produit fini ont été validées pour cette formulation, y compris la (les) méthode(s) d'analyse selon des lignes directrices reconnues.
11. Lorsqu'une monographie d'une pharmacopée est référencée dans la demande, l'édition la plus récente de la monographie sera utilisée, sauf justification valable.
12. Les certificats de type OMS sont joints :

.....  
 .....

- .....  
.....  
.....
13. Tous les aspects du produit faisant l'objet de cette demande sont identiques à celui commercialisé dans {le ou les pays délivrant le(s) certificat(s) type OMS}, y compris la formulation, les méthodes et sites de fabrication, l'origine des matières premières pour les principes actifs et les excipients, le contrôle de la qualité du produit et des matières premières, le conditionnement, la durée de validité et l'information sur le produit (à l'exception de la langue utilisée), à l'exception de :

.....  
.....  
.....  
.....

(Ajouter des pages supplémentaires si nécessaire).

14. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a une procédure opératoire standardisée concernant les notifications des effets indésirables liés à son produit.
15. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a une procédure opératoire standardisée concernant le rappel de lots de son produit.
16. Toute la documentation référencée dans ce certificat est disponible pour examen au cours d'une inspection.
17. Tous les essais cliniques ont été conduits conformément aux Bonnes pratiques cliniques applicables.
18. Le demandeur accepte de fournir sur demande les substances chimiques de référence, en quantité suffisante pour permettre au moins 20 analyses des spécifications complètes pour ce médicament.

Signature .....

Nom .....

(écrire en caractère d'imprimerie ou taper à la machine)

Fonction dans la compagnie .....

(écrire en caractère d'imprimerie ou taper à la machine)

Date : .....

---

**DM3 : Modèle de contenu de note aux demandeurs**

- 1) Le formulaire de demande est utilisable pour les demandes de délivrance, de renouvellement ou de modification d'une AMM.
- 2) Pour la définition des termes, se référer au glossaire.
- 3) Noter qu'un certain nombre de lignes directrices de l'OMS existent sous forme de documents et qu'elles doivent être suivies en l'absence de lignes directrices nationales pertinentes. Une liste des lignes directrices de l'OMS est fournie à la suite de ces notes.
- 4) *Première autorisation de mise sur le marché.* Pour une première autorisation de mise sur le marché, fournir toutes les données mentionnées dans le format de demande.
- 5) *Modifications.* Pour modifier une autorisation de mise sur le marché existante, il n'est pas nécessaire de fournir toutes les données mentionnées dans le formulaire de demande. Il faut fournir :
  - a. Une description complète du changement proposé. Comparer le produit avant et après le changement, p. ex. la nature du nouveau composant du récipient et sa nature avant le changement.
  - b. Les données appuyant les demandes telles que données de stabilité, données comparatives de dissolution pour un changement de formulation, etc.).

Inclure cette déclaration à la lettre de demande :

"Je garantis qu'aucune modification n'a été effectuée sur ce produit autre que (1) celles qui font l'objet de cette demande et (2) celles décrites par {nom de l'ARP} comme ne nécessitant pas d'autorisation préalable."

- 6) *Renouvellement périodique.* L'objectif d'un renouvellement périodique est de mettre à jour l'information dont dispose l'ARP sur un produit donné. Tous changements (fabrication, contrôle qualité, durée de validité, étiquetage du conditionnement, etc.) effectués sur le produit depuis la première autorisation de mise sur le marché ou la dernière révision doivent être soit des changements pour lesquels une autorisation préalable a été obtenue, soit des changements ne nécessitant pas d'autorisation préalable. Les rapports actualisés relatifs à la sécurité du produit doivent avoir été faits quand des données pertinentes sont devenues suffisamment documentées, selon la définition du CIOMS (Ligne Directrice 9). Les BPF doivent avoir été maintenues, et si nécessaire améliorées, sur tous les sites de fabrication.

Pour un renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché, le demandeur doit soumettre les informations suivantes :

- a. Un certificat actualisé de produit de type OMS, un certificat de type OMS pour chaque site de fabrication du produit fini implanté à l'étranger (Ligne directrice 3, section 3.5). Des certificats actualisés de BPF pour les sites de fabrication situés sur le territoire national ;
  - b. Une liste chronologique de tous les types de modifications pharmaceutiques approuvées, et de toutes les modifications à l'information sur le produit effectuées depuis la première autorisation de mise sur le marché ou le dernier renouvellement périodique. Fournir les dates d'approbation et la référence du dossier pour chaque changement ;
  - c. L'ensemble des spécifications actuelles pour le(s) PAP et le produit fini, y compris une description des méthodes d'essai suffisamment détaillée pour que celles-ci puissent être reproduites par un autre laboratoire.
- 7) Pour l'information sur le produit, les activités de promotion et les demandes, utiliser toujours la DCI comme dénomination commune lorsqu'elle existe [36 et 37].

- 8) La "Classification ATC" [79 et 80] signifie la Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique de l'OMS et "DDD (defined daily dose)" signifie la dose quotidienne déterminée reconnue par l'OMS.
- 9) Lorsqu'il est demandé de « justifier » ou de « fournir une justification », il est attendu du demandeur qu'il fournisse une information scientifique et/ou une argumentation cohérente.
- 10) Les pharmacopées suivantes sont reconnues pour les besoins de ce formulaire de demande.
  - a. ....
  - b. ....
  - c. ....
- 11) Les références à une pharmacopée doivent normalement provenir de l'édition actualisée. Un demandeur doit justifier la citation d'une édition antérieure à l'édition actuelle. S'il n'existe pas de monographie dans l'édition actuelle, l'année d'édition de la monographie la plus récente doit être citée.
- 12) La DEQM, sur demande de dépôt d'un dossier de certification concernant la production d'un PAP selon une voie de synthèse particulière en un site de production particulier, déterminera si la monographie correspondante de la Pharmacopée Européenne permet ou non de contrôler convenablement la matière. Si la monographie est appropriée, la DEQM délivrera un "certificat de conformité". Certains certificats de conformité comportent des annexes qui devront être jointes. Le "Rapport A" est à la disposition du fabricant sur demande.

**DM4 : Modèle de table des matières d'un dossier de demande**

| Table des matières  | Page |
|---|------|
| Caractéristiques du produit   |      |
| Situation réglementaire dans le pays d'origine et dans les autres pays  |      |
| Nomenclature et propriétés des principes actifs pharmaceutiques   |      |
| Sites de fabrication – Principes actifs pharmaceutiques   |      |
| Voies de synthèse du ou des principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)  |      |
| Spécifications pour le(s) principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)  |      |
| Etudes de stabilité des principes actifs pharmaceutiques  |      |
| Développement pharmaceutique  |      |
| Formulation   |      |
| Sites de fabrication – Produit fini   |      |
| Description détaillée et validation du procédé de fabrication du produit fini   |      |
| Spécifications pour les excipients  |      |
| Spécifications pour le produit fini   |      |
| Récipient/ système(s) de fermeture et autres conditionnements   |      |
| Etudes de stabilité du produit fini   |      |
| Résumé de pharmacologie, toxicologie et efficacité du produit   |      |
| Interchangeabilité  |      |
| Étiquetage du conditionnement   |      |
| Information sur le produit (IP)   |      |
| Information du patient et notices internes  |      |
| Justification des différences avec le produit commercialisé dans le ou les pays délivrant le(s) certificat(s) de type OMS |      |

## DM5 : Modèle de lignes directrices relatives aux conflits d'intérêts

### Introduction

Ce document présente la politique relative au " conflit d'intérêts" telle qu'elle s'applique aux évaluateurs externes et aux membres des comités d'experts. Dans le contexte de ce document, le terme « consultants » désigne ces deux catégories de personnes.

Un modèle de déclaration signée de conflit d'intérêts est présenté dans la section II de cette ligne directrice.

### Conflit d'intérêts

#### *Définitions et principes*

Le terme "conflit d'intérêts" désigne communément un conflit entre l'intérêt particulier ou personnel d'un individu et ses obligations professionnelles. Toutefois, ce terme peut également s'appliquer à une situation dans laquelle un individu exerce plusieurs fonctions entrant en conflit les unes avec les autres, sans qu'aucun intérêt particulier ou personnel ne soit impliqué.

Un conflit d'intérêts particulier ou personnel peut être d'ordre financier ou non financier :

- lorsqu'un décideur ou consultant a un intérêt financier direct, même mineur, dans le domaine sur lequel il faut décider, il existe une présomption irréfutable de parti pris et le décideur ou consultant ne sera, par conséquent, pas habilité à intervenir.
- lorsqu'un décideur ou consultant a un intérêt non financier conduisant à une présomption raisonnable de parti pris, ce décideur ou consultant ne sera pas habilité à intervenir. La question est ici de savoir si un observateur raisonnable peut suspecter la possibilité de parti pris et non de savoir s'il existe réellement un parti pris. Un intérêt non financier significatif peut résulter, par exemple, d'un lien personnel entre le décideur ou consultant ou un membre de sa famille et la partie dont les intérêts sont affectés par les décisions ou recommandations. Un tel intérêt peut aussi se révéler lorsqu'un décideur ou consultant est perçu comme ayant préjugé des conclusions, en raison d'opinions préconçues ou d'un lien antérieur avec le dossier pour lequel il ou elle doit prendre une décision ou faire des recommandations.

#### *Conflit d'intérêts en rapport avec les consultants*

Il existe une variété de situations dans lesquelles les consultants peuvent se trouver en situation de conflit entre leur activité professionnelle (p. ex. conduite d'évaluations objectives et indépendantes, appartenance à des comités indépendants) et leur intérêt particulier ou personnel (p. ex. expertise privée, prise en charge des frais de voyage et d'hébergement lors de conférences sponsorisées par l'industrie, actionnariat, financement de recherche, honoraires). Il est reconnu que les consultants sont presque tous en situation de conflit d'intérêts potentiel en raison de leur association présente ou passée avec l'industrie pharmaceutique.

Certaines situations de conflit d'intérêts sont sans ambiguïté et d'autres sont plus difficiles à déterminer. S'il s'agit d'un employé ou d'un consultant au sein d'une compagnie pharmaceutique, il existe clairement une possibilité de conflit d'intérêts.

S'il s'agit d'un employé d'un organisme d'Etat, s'il ne travaille pas pour des compagnies pharmaceutiques et s'il ne reçoit ni avantages ni financement, le risque est dans ce cas minime. Entre ces deux situations, il existe une multitude de possibilités pour lesquelles il est moins évident de prendre une décision.

Il est peu vraisemblable que des contrats soient proposés aux consultants des catégories 1 à 6 :

1. Le consultant travaille dans l'industrie pharmaceutique, y compris pour une société de consultants au service de cette industrie, dont il est soit un employé soit propriétaire ou co-propriétaire (p. ex. propriétaire de la société de consultants ou actionnaire de la compagnie).
2. Le consultant perçoit des honoraires d'une ou plusieurs compagnie(s) pharmaceutique(s) pour les produits dont il ou elle doit faire l'évaluation ou dont le nouveau produit est susceptible de remplacer l'ancien.
3. Le consultant est actuellement lié de manière directe et *significative* à une ou plusieurs compagnies. Cela peut prendre la forme (a) d'un soutien financier pour des projets ou recherches en cours, (b) de bourses pour les étudiants en post-doctorat, (c) d'employés de la compagnie travaillant sous la responsabilité directe du consultant.
4. Le consultant reçoit une aide financière *substantielle* ou un équipement *onéreux* pour conduire des recherches pour le compte de la compagnie pharmaceutique.
5. Le consultant intervient ou est intervenu en tant que consultant pour le compte de la compagnie pharmaceutique *sur le produit qu'il ou elle a convenu d'évaluer*. Il peut s'agir de consultants financés par une compagnie en tant que conférencier ou nommés pour présider une réunion professionnelle concernant le produit ou pour représenter la compagnie aux réunions nationales ou internationales qu'elle sponsorise.
6. Le consultant a contribué de façon *significative* à la planification ou la conduite d'un essai clinique concernant le produit, par exemple en tant qu'investigateur principal, signataire du rapport d'études ou auteur d'articles publiés ou non et autres documents relatifs à l'étude. Une participation limitée à l'inclusion de patients dans une large étude multicentrique *n'est pas* considérée comme un conflit d'intérêt significatif.

Un conflit d'intérêts est moins probable dans les situations 7 à 10 :

7. Le consultant a des contrats occasionnels avec une ou plusieurs compagnies pharmaceutiques pour des projets particuliers mais n'a pas de liens significatifs avec l'une ou l'autre de ces compagnies. Il ou elle n'a pas de lien direct avec le produit en question.
8. Le consultant est propriétaire ou employé d'une société de consultants qui ne conseille pas l'industrie pharmaceutique mais d'autres secteurs industriels, par exemple, matériel, alimentation ou peinture.
9. Le consultant a occasionnellement conseillé une ou plusieurs compagnies pour la conception d'essais cliniques préalables à une demande d'autorisation de mise sur le marché, mais n'a pas de lien significatif et suivi avec l'une de ces compagnies (p. ex. points 1 à 6 ci-dessus).
10. Le consultant a été invité à assister et à participer à des réunions nationales ou internationales organisées par des associations professionnelles ou universitaires.

*Responsabilité des consultants*

Une ARP ne peut pas être informée de tous les engagements du consultant et de leurs répercussions au moment de l'offre de contrat. Le consultant a donc l'obligation de déclarer par écrit tout conflit potentiel ou situation pouvant être perçue comme un conflit potentiel aux membres de l'ARP qui négocient le contrat où nomment les membres du comité. Au moindre doute, le conflit potentiel doit être déclaré.

Le consultant ne peut procéder à l'évaluation des données ou être membre du comité que lorsque le conflit d'intérêts potentiel, quelle que soit sa nature, a été examiné avec l'ARP et que celle-ci l'a jugé non significatif.

Pour cette raison, il est demandé à l'évaluateur, pour chaque contrat, de signer une déclaration indiquant qu'il n'est pas, en l'état actuel, en situation de conflit d'intérêts et que si le risque d'un tel conflit survenait au cours de l'évaluation, l'ARP en serait immédiatement informée par écrit.

Il est demandé à l'évaluateur d'interrompre l'examen de la demande dès qu'il prend conscience d'un conflit d'intérêts et de retourner rapidement le dossier à l'ARP.

### **Confidentialité**

Toutes les données relatives au produit d'une compagnie, communiquées par l'ARP au consultant pour examen, sont strictement confidentielles. Comme il est stipulé dans le contrat, toutes les pièces du dossier, y compris celles produites au cours du contrat, sont strictement confidentielles et doivent être conservées en lieu sûr à tout moment. Des discussions concernant la demande ne peuvent avoir lieu qu'avec les membres de l'ARP.

Les consultants doivent être vigilants et éviter la possibilité d'abus de confiance indirects. Il existe clairement un risque potentiel d'utiliser à mauvais escient, volontairement ou non, les informations obtenues lors d'une évaluation dans d'autres publications ou présentations scientifiques sur le produit en question. Cette situation pourrait également constituer un conflit d'intérêts. Le consultant ne doit pas utiliser l'information obtenue de cette manière dans de futures publications ou présentations scientifiques sans l'accord de la compagnie ou de la personne qui a soumis les données.

### **Impartialité**

Afin de préserver l'impartialité, la compagnie concernée n'est pas informée par l'ARP de l'identité du consultant lorsque des demandes, données ou documents du comité sont transmises au consultant. Pour cette raison, le consultant ne doit pas entrer en communication directe avec la compagnie au sujet du produit. Le consultant ne peut révéler son rôle à la compagnie, même après que la décision concernant la demande a été prise.

### **Sous-traitance de l'évaluation**

Un consultant n'est pas autorisé à faire traiter par une tierce personne tout ou partie d'une évaluation sans un accord écrit de l'ARP. Si l'ARP approuve un tel arrangement, le consultant doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement informé des dispositions relatives au conflit d'intérêts, à la confidentialité et à l'impartialité, exposées dans ces lignes.

Si l'ARP autorise la sous-traitance d'une part quelconque de l'évaluation, la personne qui accomplit effectivement le travail doit également signer tous les rapports qu'elle a contribué à élaborer.

## DM6 : Modèle de texte pour une déclaration de conflit d'intérêts

Il n'est pas nécessaire pour les évaluateurs externes de signer cette déclaration s'ils ont signé un contrat d'évaluation externe (voir 4.2 ci-dessous) car ce contrat comporte les mêmes déclarations.

Je soussigné .....{nom}..... accepte de participer aux réunions du comité ...{nom du comité}.....

En ma qualité de membre de ce comité, je déclare et accepte ce qui suit.

- Je n'occupe aucune position, ne possède aucun intérêt financier ou non financier ou n'ai aucune obligation étant ou pouvant être à l'origine, directement ou indirectement, de responsabilités ou intérêts susceptibles d'entrer en conflit avec mes responsabilités et intérêts en tant que membre de ce comité.
- Je n'ai pas :
  - d'intérêt commercial particulier à accéder à une quelconque partie de l'information mentionnée ci-après, et/ou
  - d'intérêt particulier dans les résultats des délibérations auxquelles je participe.
- Si, lors de ma participation aux activités du comité, à l'occasion d'une réunion ou lors de l'examen ou de l'élaboration de documents pour le comité, un conflit ou un risque immédiat de conflit, y compris un intérêt direct, apparaissait, j'informerai immédiatement {nom de l'ARP} de ce risque et cesserais mon activité.
- Je ne communiquerai pas mes délibérations et conclusions et/ou celles du comité auquel j'appartiens et/ou celles des membres de {nom de l'ARP}, ainsi que les recommandations et/ou décisions qui en résultent, sauf en cas d'accord explicite de [nom de l'ARP].
- Je ne divulguerai ni ne rendrai publics les documents mis à ma disposition en tant que membre de ce comité, aussi bien pendant la période où je serai membre que lorsque j'aurai cessé de l'être, sans un accord préalable écrit de [nom de l'ARP], à l'exception de l'information qui :
  - avait déjà été portée à ma connaissance avant sa divulgation par ou au nom de [nom de l'ARP], y compris par le fabricant, ou
  - appartenait déjà au domaine public au moment où elle m'a été divulguée par ou au nom de [nom de l'ARP], y compris par le fabricant, ou
  - est entrée dans le domaine public sans faute de ma part, ou
  - a été mise à ma disposition par un tiers qui n'est tenu à aucune obligation légale de confidentialité.

Nom et adresse : .....

Signature : .....

Date : .....

## DM7 : Modèle de contrat entre l'autorité de réglementation pharmaceutique et un évaluateur externe

*Ceci est un modèle de contrat entre l'ARP et un évaluateur externe des données chimiques, pharmaceutiques et de biodisponibilité, habituellement – mais pas toujours – dans le contexte d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. Les sections en italiques sont données à titre indicatif et ne doivent pas apparaître dans la version finale. Les sections marquées d'un astérisque sont à remplir par l'ARP avant de remettre le contrat à l'évaluateur.*

[nom de l'ARP]

### CONDITIONS DE NOMINATION EN TANT QU'ÉVALUATEURS DES DONNÉES CHIMIQUES PHARMACEUTIQUES ET DE BIODISPONIBILITÉ D'UN MÉDICAMENT.

[\*modifier les formules-type au cas par cas]

Nom de l'évaluateur :\* .....

Produit :\* .....

Demandeur :\* .....

Demande N°:\* .....

Référence dossier N°:\* .....

Les conditions de nomination sont :

#### 1. Définitions

- 1.1. "Autorité" signifie [Nom de l'autorité de réglementation pharmaceutique] ;
- 1.2. "Pièces de l'Autorité" désigne toutes les pièces fournies par l'Autorité à l'évaluateur en lien avec, ou concernant, cette évaluation ;
- 1.3. "Pièces du contrat" désigne toutes les pièces produites pendant le contrat et comprend les rapports, informations techniques, plans, diagrammes, schémas, calculs, tableaux, prévisions, données imprimées ou conservées par d'autres moyens.
2. Toutes les pièces fournies par l'Autorité restent la propriété de l'Autorité. Une fois l'évaluation terminée ou à la demande de l'Autorité, l'évaluateur doit restituer l'intégralité des pièces à l'Autorité.
3. Tous les droits de propriété intellectuelle (y compris droits d'auteur) en relation avec les pièces du contrat appartiennent à l'Autorité.
4. Toutes les pièces en relation avec cette évaluation sont strictement confidentielles et doivent être conservées en lieu sûr à tout moment. L'évaluateur assume la responsabilité de la protection et de la préservation des pièces du contrat et de celles de l'Autorité en relation avec cette évaluation.
5. L'évaluateur garantit que les pièces du contrat et de celles de l'Autorité, seront utilisées, copiées, remises ou reproduites uniquement pour les besoins de ce contrat.
6. L'évaluateur ne divulguera aucune pièce du contrat ou de l'Autorité relative à cette évaluation, y compris le nom du demandeur et celui du produit faisant l'objet de l'évaluation, sans un accord écrit préalable de l'Autorité.
7. L'évaluateur ne communiquera pas avec le demandeur, ses employés ou ses agents, à propos des pièces du contrat ou de celles de l'Autorité ou de sujets touchant directement

- ou indirectement au produit faisant l'objet de l'évaluation ou du fait qu'il ou elle évalue l'un des produits de cette compagnie.
8. L'évaluateur préparera un rapport conforme aux lignes directrices de l'Autorité mais y intégrera toutes les informations, faits ou opinions qu'il estimera importants et pertinents.
  9. Il est entendu que l'évaluation comprend l'examen de données soumises par la suite, en réponse aux questions de l'évaluateur. *[Au cas où le demandeur soumet par la suite des données complémentaires substantielles, il appartient à l'ARP de décider, à sa discrétion, du paiement d'honoraires supplémentaires à l'évaluateur.]*
  10. Le montant des honoraires perçus pour l'évaluation sera de \*..... et le paiement sera effectué à la remise d'un rapport écrit correctement préparé. *[Peut être sans objet si l'évaluateur externe est un employé d'un organisme d'Etat, p. ex., d'un institut de recherche.]*
  11. Si, en raison de circonstances inéluctables, l'évaluation est interrompue avant son terme, le paiement sera proportionnel aux sections qui auront été complétées.
  12. Le rapport sera soumis à *[nom et adresse de l'ARP]* et adressé à l'attention du *[responsable administratif]* dans les *[... semaines]* qui suivent la réception du dossier.
  13. Un contrat en double exemplaire sera signé par l'évaluateur dès sa réception et avant le début l'évaluation. Un exemplaire sera immédiatement renvoyé à l'Autorité et l'autre sera conservé par l'évaluateur.
  14. Si l'évaluation est retournée à l'Autorité dans les \*..... semaines qui suivent la réception du dossier, il sera versé au consultant une prime de \*..... *[Cette clause est facultative. Elle a pour but de favoriser la réduction des délais d'examen des dossiers. L'expérience a montré que des primes modiques, p. ex. 10% des honoraires fixés, suffisent à réduire les délais d'exécution.]*
  15. J'accepte les conditions générales de ma nomination en tant qu'évaluateur des demandes d'autorisation de mise sur le marché telles qu'elles sont exposées ci-dessus et déclare que :
    - 15.1. Je n'occupe aucune position, ne possède aucun intérêt financier ou non financier ou n'ai aucune obligation étant ou pouvant être à l'origine, directement ou indirectement, de responsabilités ou intérêts susceptibles d'entrer en conflit avec mes responsabilités et intérêts liés au présent contrat. Je n'ai pas, *notamment* :
      - 15.1.1. d'intérêt commercial particulier à accéder à une quelconque partie de l'information mentionnée ci-après, et/ou
      - 15.1.2. d'intérêt particulier dans les résultats des délibérations auxquelles je participe.
    - 15.2. Si, au cours des activités d'expertise spécifiées ci-dessus, un conflit ou un risque immédiat de conflit apparaissait, y compris un intérêt direct, mais pas exclusivement, j'informerai immédiatement par écrit l'Autorité de ce risque et cesserais l'évaluation.
    - 15.3. Je ne communiquerai pas mes réflexions et conclusions pendant l'expertise et/ou aucune recommandation et/ou décision qui en résulte, sauf en cas d'accord explicite de *[nom de l'ARP]*.
    - 15.4. Je ne ferai pas traiter tout ou partie de ce contrat par une tierce personne ou société, sauf en cas d'accord explicite de *[nom de l'ARP]*.
    - 15.5. Je ne divulguerai ni ne rendrai publics les documents mis à ma disposition du fait de mes activités d'expert, pendant la durée de l'expertise ou à une date ultérieure, sans un accord préalable écrit de *[nom de l'ARP]*, à l'exception de l'information qui :
      - 15.5.1. avait déjà été portée à ma connaissance avant sa divulgation par ou au nom de *[nom de l'ARP]*, y compris par le fabricant, ou
      - 15.5.2. appartenait déjà au domaine public au moment où elle m'a été divulguée par ou au nom de *[nom de l'ARP]*, y compris par le fabricant, ou
      - 15.5.3. est entrée dans le domaine public sans faute de ma part, ou

---

15.5.4. a été mise à ma disposition par un tiers qui n'est tenu à aucune obligation légale de confidentialité.

Signature : .....

Nom : .....  
(Écrire en caractères d'imprimerie)

Date : .....

Date de réception  
de la documentation  
.....



---

## **Annexe 2 : Exemple français de sanctions applicables dans le domaine pharmaceutique**

(Extrait de la partie législative du code de la santé publique - version consolidée au 29 février 2008)

### **Sanctions ordinales**

Article L4234-6 La chambre de discipline prononce, s'il y a lieu, l'une des peines suivantes :

1° L'avertissement ;

2° Le blâme avec inscription au dossier ;

3° L'interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'Etat ;

4° L'interdiction, pour une durée maximum de cinq ans avec ou sans sursis, d'exercer la pharmacie ;

5° L'interdiction définitive d'exercer la pharmacie.

.../...

### **Sanctions ordonnées par l'ARP**

Article L5312-1 L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut soumettre à des conditions particulières, restreindre ou suspendre les essais, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, la mise en service, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration d'un produit ou groupe de produits mentionné à l'article L. 5311-1, non soumis à une autorisation ou un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, lorsque ce produit ou groupe de produits, soit présente ou est soupçonné de présenter, dans les conditions normales d'emploi ou dans des conditions raisonnablement prévisibles, un danger pour la santé humaine, soit est mis sur le marché, mis en service ou utilisé en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables. La suspension est prononcée, soit pour une durée n'excédant pas un an en cas de danger ou de suspicion de danger, soit jusqu'à la mise en conformité du produit ou groupe de produits en cas d'infraction aux dispositions législatives ou réglementaires.

L'agence peut interdire ces activités en cas de danger grave ou de suspicion de danger grave pour la santé humaine.

.../...

Article L5312-4 Dans les cas mentionnés aux articles L. 5312-1, L. 5312-2 et L. 5312-3, les autorités sanitaires informent, si nécessaire, l'opinion publique par tout moyen et notamment par la diffusion de messages sanitaires ou d'avis de rappel de produit sur tout support approprié.

Article L5312-5 Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat.

## **Sanctions pénales**

Livre IV : Dispositions pénales/Titre II : Médicaments à usage humain

Chapitre Ier : Dispositions générales.

Article L5421-1 La préparation, l'importation ou la distribution des médicaments sans respecter les bonnes pratiques définies à l'article L. 5121-5 est punie de 3750 euros d'amende.

Article L5421-2 La commercialisation ou la distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une spécialité pharmaceutique ou de tout autre médicament fabriqué industriellement, ainsi que celle de tout générateur, trousse ou précurseur, sans autorisation de mise sur le marché ou lorsque cette autorisation est suspendue ou supprimée, est punie de 3750 euros d'amende.

.../...

Article L5421-5 Le fait, pour le responsable d'un établissement pharmaceutique exploitant un médicament ou produit soumis aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre, de ne pas informer immédiatement l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé ou de ne pas en indiquer la raison si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou produit ou la protection de la santé publique, est puni de 3750 euros d'amende.

Article L5421-6 Est puni de 3750 euros d'amende le fait de méconnaître les règles déterminées par décret en Conseil d'Etat prévues à l'article L. 5121-20 relatives :

- 1° A la présentation et la dénomination des médicaments et produits ;
- 2° A l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'aux essais organisés après délivrance de cette autorisation ;
- 3° Aux restrictions qui peuvent être apportées dans l'intérêt de la santé publique à la prescription et à la délivrance de certains médicaments ;
- 4° Au changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
- 5° Aux restrictions apportées à la prescription et à la délivrance de certains médicaments ;
- 6° A la pharmacovigilance exercée sur les médicaments ;
- 7° A l'étiquetage et à la notice des médicaments homéopathiques ;
- 8° Aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques des médicaments homéopathiques faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

Article L5421-7 Lorsque l'autorité judiciaire est saisie d'une poursuite par application des articles du présent chapitre, le représentant de l'Etat dans le département peut prononcer la fermeture provisoire de l'établissement.

Les personnes physiques coupables d'une infraction prévue au présent chapitre encourent la peine complémentaire de la fermeture temporaire ou définitive de l'établissement.

La récidive des infractions prévues au présent chapitre est punie de trois mois d'emprisonnement et de 7500 euros d'amende.

---

## Chapitre II : Publicité.

Article L5422-1 Toute publicité au sens de l'article L. 5122-1, de caractère trompeur ou de nature à porter atteinte à la protection de la santé publique ou ne présentant pas un médicament ou un produit de façon objective ou n'en favorisant pas le bon usage, est punie de 37500 euros d'amende.

Article L5422-2 Toute publicité au sens de l'article L. 5122-1 portant sur un médicament pour lequel n'ont été obtenus ni l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ni l'enregistrement mentionné à l'article L. 5121-13 ou ne respectant pas les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché est punie de 37500 euros d'amende.

Article L5422-3 Toute publicité telle que définie par l'article L. 5122-1 effectuée auprès des professionnels de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art, et qui n'a pas fait l'objet du dépôt prévu à l'article L. 5122-9 est punie de 37500 euros d'amende.

.../...

Article L5422-5 Est punie de 37500 euros d'amende toute publicité au sens de l'article L. 5122-1 effectuée auprès du public pour un médicament :

1° Soumis à prescription médicale ;

2° Remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie, sauf dans le cas prévu au troisième alinéa de l'article L. 5122-6 ;

3° Dont l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement comporte des restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Article L5422-6 Est punie de 37500 euros d'amende, toute publicité au sens de l'article L. 5122-1 effectuée auprès du public qui :

1° Porte mention d'indications thérapeutiques interdites selon les modalités de l'article L. 5122-7 ;

2° N'a pas obtenu le visa mentionné à l'article L. 5122-8 ou est effectuée malgré la suspension ou le retrait de celui-ci.

Article L5422-7 Est punie de 3750 euros d'amende :

1° Toute publicité au sens de l'article L. 5122-1 effectuée auprès du public qui n'est pas accompagnée d'un message de prudence et de renvoi à la consultation d'un médecin en cas de persistance de symptômes ;

2° Toute publicité de spécialités définies au 5° de l'article L. 5121-1, qui ne mentionne pas l'appartenance à la catégorie des spécialités génériques.

La récidive des infractions définies au présent article est punie de trois mois d'emprisonnement et de 7500 euros d'amende.

Article L5422-8 Est puni de 37500 euros d'amende le fait de remettre des échantillons de médicaments :

1° A des personnes non habilitées à prescrire ou à dispenser des médicaments dans le cadre des pharmacies à usage intérieur ;

2° A des personnes habilitées à prescrire ou à dispenser des médicaments dans le cadre des pharmacies à usage intérieur, sans que ces personnes en aient exprimé la demande ;

3° Contenant des substances classées comme psychotropes ou comme stupéfiants, ou auxquels la réglementation des stupéfiants est appliquée en tout ou en partie ;

4° Dans les enceintes accessibles au public à l'occasion de congrès médicaux ou pharmaceutiques ;

5° Différents des spécialités pharmaceutiques concernées ou qui ne portent pas la mention " échantillon gratuit ".

Article L5422-9 L'octroi, l'offre ou la promesse à des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments d'une prime, d'un avantage pécuniaire ou en nature, à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable, pour promouvoir des médicaments, est puni de 37500 euros d'amende.

Chapitre III : Fabrication et distribution en gros.

Article L5423-1 Est puni de 3750 euros d'amende le fait :

1° D'être propriétaire ou de diriger une entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique sans être pharmacien ou sans avoir désigné un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance ;

2° D'être propriétaire ou de diriger une entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique et concédée en location gérance à une société qui n'est pas la propriété d'un pharmacien ou qui ne comporte pas la participation d'un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance.

Article L5423-2 Le fait de diriger une entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique, sans avoir, dans chacun des établissements pharmaceutiques, un "pharmacien délégué " au sens de l'article L. 5124-2, est puni de 3750 euros d'amende.

Article L5423-3 Le fait d'ouvrir ou de faire fonctionner un établissement mentionné à l'article L. 5124-1 sans l'autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5124-3 est puni de 3750 euros d'amende.

Article L5423-4 L'exportation d'un médicament sans se conformer aux dispositions de l'article L. 5124-11 est punie de 3750 euros d'amende.

Article L5423-5 Est puni de 3750 euros d'amende le fait pour un pharmacien responsable ou pour un pharmacien délégué :

1° De ne pas exercer personnellement sa profession ;

2° De ne pas se faire assister, et en cas d'absence temporaire ou s'il est l'objet d'une interdiction d'exercer, de ne pas se faire remplacer selon les dispositions prévues à l'article L. 5124-4.

Article L5423-6 Le fait de méconnaître les règles de la publicité en faveur des entreprises et établissements pharmaceutiques fixées par décret en Conseil d'Etat selon les dispositions de l'article L. 5124-18 est puni de 37500 euros d'amende.

Sont passibles des mêmes peines, quel que soit le mode de publicité utilisé, les personnes qui tirent profit d'une publicité irrégulière et les agents de diffusion de cette publicité.

Les dispositions prévues à l'alinéa précédent sont applicables lorsque cette publicité, faite à l'étranger, est perçue ou diffusée en France.

Dans tous les cas, le tribunal peut ordonner la saisie et la destruction des documents et objets publicitaires concernés.

Article L5423-7 Lorsque l'autorité judiciaire est saisie d'une poursuite par application des articles du présent chapitre à l'exception de l'article L. 5423-6, le représentant de l'Etat dans le département peut prononcer la fermeture provisoire de l'établissement.

Les personnes physiques coupables d'une infraction prévue aux articles du présent chapitre, à l'exception de l'article L. 5423-6, encourent la peine complémentaire de fermeture temporaire ou définitive de l'établissement.

Dans tous les cas mentionnés aux articles du présent chapitre, à l'exception de l'article L. 5423-6, la récidive est punie de trois mois d'emprisonnement et de 7500 euros d'amende.

.../...

#### Titre V : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Article L5451-1 Est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30000 euros d'amende, le fait :

- de poursuivre, à l'égard des produits concernés, les activités ayant fait l'objet d'une des mesures de suspension ou d'interdiction prévues aux articles L. 5312-1 et L. 5312-2 ;
- de ne pas respecter les conditions particulières ou les restrictions pour l'utilisation des produits fixées en application de l'article L. 5312-1 ;
- de ne pas exécuter les mesures de retrait, de destruction du produit ou de diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi décidées ou ordonnées en application de l'article L. 5312-3.

Article L5451-2 Les personnes physiques coupables des infractions prévues à l'article L. 5451-1 encourent également les peines complémentaires suivantes :

- 1° La diffusion de la décision de condamnation et celle d'un ou plusieurs messages informant le public de cette décision, dans les conditions prévues à l'article 131-35 du code pénal ;
- 2° L'affichage de la décision prononcée, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 131-35 du même code ;
- 3° La confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou du produit de la vente de cette chose, dans les conditions prévues à l'article 131-21 du même code ;
- 4° La fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements de l'entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés, dans les conditions prévues à l'article 131-33 du même code.

Article L5451-3 Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues à l'article 121-2 du code pénal, des infractions définies à l'article L. 5451-1.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende suivant les modalités prévues à l'article 131-38 du code pénal ;

2° La confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou de la chose qui en est le produit, dans les conditions prévues au 8° de l'article 131-39 du même code ;

3° L'affichage de la décision prononcée ou la diffusion de celle-ci soit par la presse écrite, soit par tout moyen de communication audiovisuelle dans les conditions prévues au 9° de l'article 131-39 du même code ;

4° La fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements de l'entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés, dans les conditions prévues au 4° de l'article 131-39 du même code.

## Annexe 3 : Exemple de rapport d'évaluation

|   |  |
|---|--|
| <b>Numéro de la demande</b>             |  |
| Date de la demande                      |  |
| Demandeur                               |  |
| Dénomination(s) commune(s) approuvée(s) |  |
| Nom de la spécialité (nom commercial)   |  |
| Dosage(s) par dose unitaire             |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)              |  |

### Caractéristiques du produit

#### Volume et page<sup>1</sup> :

Spécifier la (ou les) voie(s) d'administration :

Spécifier les restrictions de vente ou de distribution proposées :

L'information fournie dans cette section est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### Situation réglementaire dans les autres pays

#### Volume et page :

Liste des pays dans lesquels ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché, y compris les éventuelles restrictions de vente ou de distribution :

Liste des pays dans lesquels ce produit a été retiré du marché ou dans lesquels la demande de mise sur le marché a été rejetée, reportée ou retirée, ainsi que le motif :

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### Propriétés du ou des principe(s) actif(s) pharmaceutique(s) (PAP)

#### Volume et page :

Faire un schéma ou une copie la structure chimique :

Des isomères sont-ils possibles pour ce produit ? Si oui, indiquer de quel isomère ou mélange d'isomères est composé le médicament :

<sup>1</sup> Indiquer le volume et le numéro de la page dans la demande en cours d'évaluation.

Spécifier la solubilité du PAP dans l'eau, y compris la température à laquelle la mesure a été effectuée et la solubilité dans les solutions tampons si mesurée :

Mentionner toutes autres caractéristiques physicochimiques pertinentes du PAP (p. ex. polymorphisme, taille des particules, etc.) :

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Sites de fabrication - Principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni le nom et l'adresse de chaque établissement dans lequel s'effectue la fabrication (y compris synthèse et production), y compris pour les autres sites de fabrication possibles ? OUI/NON

Pour chaque site implanté sur le territoire national, le demandeur a-t-il fourni une copie de la licence d'exploitation, conforme et en cours de validité, délivrée par sa propre autorité de réglementation pharmaceutique ? OUI/NON/SANS OBJET

Pour chaque site implanté à l'étranger, le demandeur a-t-il fourni un certificat conforme et en cours de validité, délivré par l'Autorité compétente concernée ? OUI/NON/SANS OBJET

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Voie(s) de synthèse du ou des principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni une information suffisamment détaillée sur la voie de synthèse pour chaque PAP, y compris les réactifs et conditions de réaction, assorti des spécifications pour les matières premières, réactifs et matières intermédiaires entrant dans la synthèse ? OUI/NON

Le demandeur a-t-il identifié de possibles sous-produits de synthèse et de dégradation et fourni des certificats d'analyse d'un échantillon pour chaque site et chaque méthode de fabrication ? OUI/NON

Si seul un résumé de la voie de synthèse a été fourni, le demandeur a-t-il également fourni un certificat européen de conformité, accompagné de ses annexes et du "Rapport A" ; demander le rapport A si problème identifié par ARP par exemple nouvelle impureté à EDQM] OUI/NON/SANS OBJET

S'il y a plus d'un site de fabrication pour un PAP, cette information a-t-elle été fournie pour tous les sites de fabrication concernés ? OUI/NON

---

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Spécifications pour le(s) principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)****Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni une liste de spécifications pour chacun des PA ? OUI/NON

Le demandeur a-t-il décrit les méthodes d'essais de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire (p. ex. laboratoire de l'ARP) ? OUI/NON

Le demandeur a-t-il fourni les résultats de la validation des méthodes d'essai pour le PAP et les impuretés ? Sont-ils satisfaisants ? OUI/NON

Spécifier s'il est nécessaire de tester la taille des particules pour ce PAP et en expliquer les raisons. OUI/NON

S'il est nécessaire de tester la taille des particules pour ce PAP, les méthodes d'essai et limites sont-elles satisfaisantes ? OUI/NON

Des certificats d'analyse pour au moins deux lots fabriqués sur chaque site de fabrication et par chaque méthode de synthèse, y compris les résultats pour les impuretés, ont-ils été fournis ? OUI/NON

Les spécifications sont-elles conformes aux normes officielles en vigueur dans votre propre pays ? OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Etudes de stabilité du ou des principe(s) actif(s) pharmaceutique(s)****Volume et page :**

Les résultats concernant les études de stabilité du principe actif pharmaceutique ainsi que la méthodologie des essais ont-ils été fournis ? OUI/NON

Tous les essais nécessaires ont-ils été effectués ? OUI/NON

La procédure d'essai est-elle suffisamment spécifique (c'est-à-dire « indicative de stabilité ») ? OUI/NON

Si la méthodologie d'analyse était différente de la méthodologie normalisée de contrôle qualité, le demandeur a-t-il fourni une information détaillée sur ces méthodes, ainsi que les données de validation convenables ? OUI/NON

Spécifier la durée de validité et les conditions de conservation proposées pour le PAP (ou la date d'un nouveau test) dans le conditionnement proposé, et si elles sont justifiées par les résultats des études de stabilité :

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Développement pharmaceutique et études de pré formulation**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni soit les résultats des études de pré formulation, soit une revue de la littérature pertinente pour ce produit ? Si oui, spécifier lesquels :

OUI/NON

Résumer des résultats des études de pré formulation ou de la revue de la littérature :

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Formulation**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il indiqué la formulation pour un lot représentatif et pour une dose unitaire, ainsi que :

- la fonction de chaque excipient dans la formulation, et
- soit des données validées soit un argumentaire justifiant les écarts quantitatifs dans le volume des excipients, et
- s'il y a un excédent pour le (ou les) PAP et, le cas échéant, s'il est justifié.

OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Sites de fabrication - Produit fini**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni le nom et l'adresse de chaque site où s'effectue toute opération de fabrication (y compris production, stérilisation, conditionnement, contrôle qualité, etc.), y compris d'autres sites de fabrication possibles, et la nature des opérations de fabrication effectuées sur chaque site ? OUI/NON

Pour chaque site implanté sur le territoire national, le demandeur a-t-il fourni une copie de la licence d'exploitation, conforme et en cours de validité, délivrée par sa propre autorité de réglementation pharmaceutique ? OUI/NON/SANS OBJET

---

Pour chaque site implanté à l'étranger, le demandeur a-t-il fourni :

soit un certificat conforme et en cours de validité délivré par l'autorité compétente concernée, conformément aux lignes directrices du *Système OMS de Certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international*,

soit un certificat de BPF basé sur le *Certificat modèle de BPF de l'OMS* ?

OUI/NON/SANS OBJET

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Description détaillée et validation du procédé de fabrication du produit fini**

#### **Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni :

- une description détaillée du procédé de fabrication pour chaque dosage, formulation, conditionnement, etc., et
- la description détaillée du conditionnement du produit fini, et
- une copie de la formule originale de fabrication, et
- une copie du dossier de fabrication pour un véritable lot

OUI/NON

Le demandeur a-t-il fourni la validation des étapes critiques de fabrication ?

OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Spécifications pour les excipients**

#### **Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni :

- une liste des tests et limites pour les résultats pour chaque excipient, y compris solvants, solutions pour l'ajustement du pH, enrobage, coque de gélule et encre imprimée qui seront consommés par le patient, et
- les méthodes d'essais de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire ?

OUI/NON

Si le produit contient des colorants, sont-ils autorisés dans votre pays ? OUI/NON

Les spécifications sont-elles conformes aux normes officielles en vigueur dans votre propre pays ?

OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Spécifications pour le produit fini**

#### **Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni :

- une liste des essais et limites (à la fois pour la libération et la péremption) pour le produit fini, et
- les méthodes d'essais de manière suffisamment détaillée pour qu'elles puissent être reproduites par un autre laboratoire ?

OUI/NON

Le demandeur a-t-il fourni les résultats de la validation des méthodes d'essai pour le PAP et les impuretés, et sont-ils satisfaisants ? OUI/NON

Les spécifications sont-elles conformes aux normes officielles en vigueur dans votre pays (Celles-ci sont souvent les normes d'une pharmacopée) ? OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Réceptif/système(s) de fermeture et autres conditionnements**

#### **Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni :

- une description détaillée du réceptif/système(s) de fermeture, y compris du rembourrage, et
- la composition détaillée de chaque élément, et
- une description des autres conditionnements (p. ex. extérieur) et les matériaux dans lesquels ils sont fabriqués, et
- les spécifications pour toute partie du réceptif/système de fermeture entrant en contact direct avec le produit ou servant à le protéger ?

OUI/NON

Pour les formes pharmaceutiques liquides, des études appropriées ont-elles été réalisées pour rechercher les substances qui pourraient être extraites par le contenu du réceptif ? OUI/NON

Les spécifications pour les réceptifs et systèmes de fermeture sont-elles conformes aux normes officielles (p. ex. par rapport aux plastiques et aux verres à usage pharmaceutique) ? OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

---

**Etudes de stabilité du produit fini****Volume et page :**

Résumer les informations qui ont été fournies concernant la stabilité chimique et physicochimique du produit fini, en indiquant :

- le nombre de lots testés, et
- si les lots testés concernaient la formulation dans le conditionnement définitif destiné à être enregistré, et
- si les lots testés étaient des lots de développement, pilotes ou de production, et
- les conditions dans lesquelles ils ont été testés, et
- la durée des essais, et
- si les propriétés chimiques et physicochimiques pertinentes ont été testées, et
- si la description de toute nouvelle méthodologie d'essai a été fournie, ainsi que les données de validation convenables, et
- si les résultats ont été soumis à une analyse/évaluation convenable (méthode statistique ou autre), et
- si une étude de stabilité pendant la période d'utilisation était nécessaire, et si, le cas échéant, elle a été conduite.

[Il est souvent convenable que l'évaluateur présente la majeure partie de ces données sous forme de tableau.]

Les données de stabilité sont-elles pertinentes pour le produit qui fait l'objet de la demande ?  
OUI/NON

La conception des études de stabilité était-elle satisfaisante ? OUI/NON

Les résultats des études montrent-ils une tendance à l'instabilité ? Si OUI, donner des détails sur les conditions dans lesquelles cette tendance a été observée et la nature des changements concernant les paramètres chimiques et physicochimiques. OUI/NON

Spécifier la durée de validité et les conditions de conservation proposées par le demandeur :

La durée de validité et les conditions de conservation proposées sont-elles acceptables au regard de l'analyse/évaluation des résultats de l'étude de stabilité, et de la différence entre les spécifications à libération et à péremption ? Si NON, recommander une autre durée de validité et d'autres conditions de conservation, et/ou la conduite d'essais complémentaires. OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Résumé de la pharmacologie, toxicologie et efficacité du produit****Volume et page :**

Pour les demandes concernant de nouveaux principes actifs, nouvelles indications, nouvelles populations de patients, rectification de l'information sur le produit, nouvelles voies d'administration, nouvelles formes pharmaceutiques, toutes les formes à libération modifiée et nouvelles associations de principes actifs :

- le demandeur a-t-il fourni une information complète sur la pharmacologie, la toxicologie et la sécurité clinique ainsi que l'efficacité telles que définies dans les lignes directrices de votre pays ?

OUI/NON/SANS OBJET

- un rapport d'évaluation a-t-il été préparé par l'ARP ou l'un de ses comités consultatifs d'experts ?

OUI/NON/SANS OBJET

- un certificat de type OMS satisfaisant et actualisé a-t-il été fourni à la place de l'information sur la sécurité clinique et l'efficacité mentionnée au point a) ci-dessus ?

OUI/NON/SANS OBJET

Le demandeur a-t-il fourni les copies des références essentielles publiées dans la littérature scientifique en faveur de la sécurité et de l'efficacité clinique du produit ?

OUI/NON/SANS OBJET

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

### **Interchangeabilité**

#### **Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni une information ou des arguments satisfaisants concernant l'interchangeabilité du produit avec les produits existant déjà sur le marché par rapport à la qualité, la stabilité, l'équivalence thérapeutique, l'information sur le produit et l'étiquetage ? OUI/NON/SANS OBJET

Si le demandeur a soumis des études de bioéquivalence, ont-elles été conduites dans une structure fiable, en utilisant le produit de référence approprié ?

OUI/NON/SANS OBJET

Le demandeur a-t-il examiné le potentiel allergène de tout nouvel excipient dans la formulation ? OUI/NON/SANS OBJET

Résumer les conclusions du demandeur et indiquer si elles sont acceptables.

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

---

**Article de conditionnement imprimé****Volume et page :**

L'étiquetage est-il satisfaisant au regard des critères en vigueur dans votre pays ? OUI/NON

Les conditions de conservation portées sur l'emballage sont-elles applicables en pratique dans le réseau de distribution de votre pays ? OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Information sur le produit****Volume et page :**

Le demandeur a-t-il fourni des copies de l'information approuvée sur le produit dans les autres pays où le produit est disponible ? OUI/NON/SANS OBJET

Si des certificats de type OMS ont été fournis, étaient-ils accompagnés de l'information sur le produit approuvée par l'autorité compétente et, si disponible, d'un résumé du dossier d'autorisation de mise sur le marché (ou un équivalent) et tout autre document que l'autorité certificatrice estime pertinent ?

OUI/NON/SANS OBJET

Le demandeur a-t-il soumis une déclaration indiquant quelle information approuvée sur le produit sera applicable au produit pour lequel la demande a été soumise ?<sup>2</sup>

OUI/NON/SANS OBJET

Le demandeur a-t-il fourni un projet d'information sur le produit basé sur la *Fiche type d'information sur le produit* de l'OMS ? OUI/NON

Le projet d'information sur le produit du demandeur est-il en accord avec :

- une monographie des Fiches Modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs ou de votre formulaire modèle national ou du Formulaire Modèle de l'OMS, et
- les lignes directrices du CIOMS relatives aux effets indésirables, et
- les Critères éthiques de l'OMS applicables à la promotion des médicaments ?

OUI/NON

L'évaluateur est-il sûr que le projet d'information sur le produit :

- ne fait pas allusion à des indications non validées, ou
- ne comporte pas de spéculations concernant la sécurité ou l'efficacité, ou
- n'établit pas de comparaisons insuffisamment argumentées ou détaillées avec d'autres produits ?

OUI/NON

---

<sup>2</sup> Ceci concerne les pays dont la réglementation établit que pour chaque principe actif, un document modèle d'information sur le produit est rendu public et sert de référence pour tous les demandeurs.

Le projet d'information sur le produit est-il acceptable ? Si NON, en donner les raisons et indiquer en détails les changements qui sont recommandés : OUI/NON

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Information du patient et notice de conditionnement**

**Volume et page :**

Le demandeur a-t-il spécifié si le produit sera distribué accompagné d'une notice de conditionnement et/ou d'autres informations destinées au patient ? OUI/NON

Si OUI, le demandeur a-t-il fourni les copies des notices de conditionnement et/ou les informations destinées à être remises au patient avec le produit, et celles-ci sont-elles cohérentes avec l'information sur le produit et les *Critères éthiques de l'OMS applicables à la promotion des médicaments* ? OUI/NON/SANS OBJET

Si OUI, celles-ci sont acceptables ? Si NON, en donner les raisons et indiquer en détails les changements qui sont recommandés : OUI/NON/SANS OBJET

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

**Justification des différences avec le produit commercialisé dans le ou les pays délivrant le(s) certificat(s) de type OMS**

**Volume et page :**

Y a-t-il des différences entre le produit pour lequel cette demande a été soumise et celui commercialisé dans le ou les pays ayant fourni le(s) certificat(s) de type OMS ?

OUI/NON/SANS OBJET

Si OUI, le demandeur a-t-il fourni la liste des différences et les arguments et/ou données justifiant l'applicabilité des certificats malgré les différences ? OUI/NON/SANS OBJET

L'information fournie dans cette section de la demande est-elle satisfaisante ? OUI/NON

---

**Recommandations/Décision**

*[Cocher l'option correspondante]*

*Soit* Le produit est acceptable pour une autorisation de mise sur le marché

*Soit* Le produit n'est pas acceptable pour une autorisation de mise sur le marché pour les raisons indiquées ci-après

*Soit* Une décision concernant l'acceptabilité de cette demande d'autorisation de mise sur le marché est différée en l'attente de réponses aux questions adressées dans la lettre au demandeur ci-jointe [l'évaluateur doit joindre une copie du projet de lettre].

*Évaluateur:*

Nom (en caractères d'imprimerie)

Signature

Date

*Remarques complémentaires/motifs des décisions et recommandations :*

*[il n'est pas nécessaire de répéter les questions apparaissant déjà dans une lettre au demandeur]*



---

## Annexe 4 : Conseils détaillés aux évaluateurs

Dans cette partie de l'annexe on trouvera des conseils détaillés sur divers sujets qui peuvent se produire pendant la période d'évaluation. La liste n'en est pas exhaustive. Ainsi les conseils déjà donnés dans ce manuel en d'autres endroits ne sont pas répétés ici.

### Conseils sur l'évaluation d'un Certificat de Produits pharmaceutiques multisources selon le modèle OMS

#### *Quelle est la signification du certificat*

Si le produit est mis sur le marché du pays exportateur, le certificat modèle OMS implique que le pays émetteur du certificat reconnaît que le produit est de qualité adéquate à propos de sa qualité, de son sécurité et de son efficacité pour pouvoir être mis sur son propre marché, en plus de certifier la vérification du respect des normes de fabrication sur le site en question. Une information approuvée officiellement sur le produit, comme le résumé des caractéristiques du produit devrait normalement accompagner le certificat. Si le document n'est pas disponible, il s'agit sans doute d'un produit qui n'a pas été complètement évalué. Certains pays émettent aussi un résumé du dossier d'autorisation de mise sur le marché qui donne la base technique sur laquelle le produit a été autorisé. Quand ce document est disponible, il doit aussi être attaché au certificat.

Si le produit n'est pas mis sur le marché du pays exportateur, le certificat modèle OMS montre que les normes de fabrication du site de fabrication en question ont été vérifiées. On ne pourra pas obtenir une information officiellement approuvée tel qu'un RCP ni un rapport d'évaluation.

#### *Evaluation du contenu des certificats*

La Check-list 5. 5 (Annexe 5) décrit les modalités à mettre en œuvre pour évaluer les Certificats de Produits pharmaceutiques selon le modèle OMS. Elle s'applique à tout certificat contenu dans n'importe laquelle des demandes. Avant d'évaluer ces certificats, les évaluateurs doivent lire les *Lignes directrices pour la mise en place du schéma de certification OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques circulant dans le commerce international*.

Si le produit objet de la demande d'AMM diffère de celui mis sur le marché du pays d'origine, l'ARP devra évaluer leurs différences et leurs significations en termes d'effets possibles sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini et décider si les différences sont mineures et qu'elles ont été bien justifiées, et par conséquent si le certificat modèle OMS est acceptable.

#### *Evaluation des différences entre le produit objet de la demande et le produit objet du certificat*

La quantité et la qualité des données demandées doivent être évaluées sur la base d'une appréciation professionnelle et de l'expérience, en tenant compte aussi de l'importance de la modification. Le Tableau 4.1 donne des exemples et indique comment procéder dans chaque cas. L'ARP peut trouver approprié de se reporter à un comité d'experts.

**Tableau 4.1 : Conséquences possibles dues aux différences entre le produit objet de la demande et celui objet du certificat modèle OMS**

| Différence             | Notes  |
|------------------------|--|
| Principe actif         | Si le principe actif est différent, le certificat modèle OMS ne s'applique pas à cette demande: il n'est pas valable.  |
| Forme pharmaceutique   | Si la forme pharmaceutique est différente, le certificat modèle OMS ne s'applique pas à cette demande: il n'est pas valable.   |
| Nouvelle concentration | Si le produit comprend une concentration pas encore enregistrée, cherchez alors des preuves de sa biodisponibilité, de sa bioéquivalence avec un produit déjà enregistré. Évaluez aussi si la nouvelle concentration est nécessaire, ou utile.   |
| Formulation            | <p>Des différences dans la formulation peuvent affecter la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits. Voici quelques uns des effets possibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la stabilité tant chimique que physicochimique que microbiologique.</li> <li>• Altération de la compatibilité physique et chimique avec d'autres produits. Par exemple la dilution d'un injectable par voie parentérale dans de larges volumes.</li> <li>• Altération du taux de libération. Par exemple le taux de dissolution d'une forme orale sèche, le taux et la quantité de médicament traversant la peau (pour les crèmes, les onguents, les patchs cutanés, etc.), le taux de produit libéré pour une injection à libération prolongée ou retardée, etc.</li> <li>• Augmentation des réactions de sensibilisation, en particulier pour les produits injectables ou d'application locale.</li> </ul> |
| Méthode de fabrication | <p>Une différence dans la méthode de fabrication peut ne pas se voir sur le certificat modèle OMS. Dans ces conditions, le pays importateur dépend des informations fournies par le demandeur.</p> <p>Si le demandeur déclare une méthode de fabrication différente, demandez des données de validation comme celles définies par les lignes directrices de l'OMS sur les BPF.</p> <p>Si le demandeur ne mentionne pas la méthode de fabrication, demandez lui de fournir une garantie qu'aucun changement n'est intervenu au site ou à la méthode de fabrication <u>ou alors</u> demandez lui les études de validation du changement effectué.</p>  |
| Site de fabrication    | <p>Si un changement a eu lieu sur le site de fabrication, demandez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Soit</u> le certificat modèle OMS applicable à tout nouveau site de fabrication,</li> <li>• <u>Soit</u> les informations de la validation des lots produits sur le nouveau site de fabrication.</li> </ul>  |
| Conditionnement        | <p>Des conditionnements différents sont acceptables si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nouveau conditionnement est complètement décrit, y compris les matériaux utilisés et les spécifications,</li> <li>• Les données sur la stabilité sont disponibles validant la durée de validité proposée et les conditions de stockage, du nouveau conditionnement.</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
| Information sur le produit et sur les articles de conditionnement imprimés | <p>Des différences dans l'information sur le produit doivent être évaluées en tenant compte de leurs effets sur la façon dont le produit sera utilisé par les professionnels de la santé dans le pays d'enregistrement.</p> <p>Dans certains cas, les différences sont acceptables.</p> <p>Par exemple:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si les maladies endémiques sont différentes dans le pays d'exportation et dans le pays d'importation.</li> <li>• Il y a déjà une marque du même produit dont l'information du produit est incohérente.</li> <li>• L'information sur le produit dans le pays d'exportation contient des éléments que le pays importateur juge inacceptables, par exemple une indication non autorisée.</li> <li>• Les langues du pays d'exportation et du pays d'importation sont différentes. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ATTENTION: Il est courant de voir le demandeur insister pour que l'information sur le produit et l'étiquetage soient dans une langue étrangère. Cela peut être acceptable dans certains cas pour réduire les coûts par exemple. Mais chaque cas doit être évalué en tenant compte de la sécurité des patients et du risque de mal interpréter le texte. Ainsi, si le produit est à l'usage des professionnels de la santé seulement (vrai en général à l'hôpital) et qu'on peut s'attendre à ce que ces professionnels sachent lire cette langue étrangère, cela peut s'accepter. Ce peut être le cas du Russe dans l'Europe Orientale, de l'Anglais dans les pays du Commonwealth, de l'Allemand dans les Balkans, du Français dans les anciens territoires français. Par contre, si le produit sera utilisé en automédication, une langue étrangère peut être rejetée.</li> </ul> </li> </ul> |
| Péréemption et conditions de stockage                                      | <p>La péréemption et les conditions de stockage doivent être aussi contraignantes que dans le pays d'exportation.</p> <p>Si le pays d'importation est dans une zone climatique différente de celle du pays d'exportation (Voir les <i>Lignes directrices des tests de stabilité des produits pharmaceutiques contenant des substances bien connues dans des formes pharmaceutiques conventionnelles</i>), il est possible d'avoir des durées de validité différentes. Les informations sur la stabilité du produit doivent être examinées à la lumière des conditions climatiques du pays d'importation.</p>  |
| Spécifications – Principes actifs, excipients et produit fini              | <p>Les spécifications doivent normalement être aussi contraignantes que dans le pays d'exportation.</p> <p>Des limites plus étroites sont acceptables en général, à moins que le changement n'implique une différence des caractéristiques du produit, ainsi une dissolution <i>in vitro</i> plus rapide peut se traduire par des concentrations plasmatiques différentes, aux conséquences thérapeutiques différentes selon le principe actif et les indications.</p> <p>De la même façon, des tests et des limites nouveaux sont acceptables.</p>   |
| Concentration  | <p>Si le certificat modèle OMS envisage des concentrations supplémentaires non demandées dans le pays d'importation, on doit l'accepter, pour autant que toutes les concentrations demandées sont incluses.</p>   |

|                |   |
|----------------|---|
| Nom commercial | On en peut normalement s'opposer à un nouveau nom commercial. Dans le pays d'importation, le nom ne peut impliquer quelque chose de non autorisée : une indication, ou une population cible, ou un protocole thérapeutique. De plus l'OMS n'admet pas les noms commerciaux basés sur la DCI [36 et 37]. |
|----------------|---|

La Food And Drug Administration américaine a publié des lignes directrices clés au sujet de la transposition d'échelle et des modifications après la mise sur le marché. Elles peuvent être d'un bon secours pour donner une opinion éclairée sur la signification des différences entre les produits dans les pays d'importation et d'exportation. L'encadré ci-dessous discute de ces lignes directrices et de leurs applications sur de petits marchés.

#### **Lignes directrices SUPAC de la FDA (Passage à grande échelle et changements après approbation)**

La FDA américaine a publié des lignes directrices qui définissent les informations à demander pour étayer des changements de la formulation, des équipements de fabrication, des méthodes de fabrication et la taille des lots. Ces lignes directrices donnent des conseils intéressants sur l'évaluation des différences entre les produits dans les pays d'importation et d'exportation.

Bien qu'il soit souhaitable que les demandeurs fournissent des informations en respectant ces lignes directrices de la FDA (elles fournissent d'ailleurs un guide et des recommandations très utiles), les pays dont le marché est étroit doivent considérer avec attention certains cas où on demande des études de bioéquivalence *in vivo*. Le coût d'une étude *in vivo* peut rendre non rentable un produit pour un petit marché et il faut chercher un compromis entre une démonstration rigoureuse (*in vivo*) de l'équivalence et son coût.

Dans ces cas là, qui demandent une bioéquivalence *in vivo* pour valider le changement, la FDA et l'USP propose en alternative une corrélation démontrée *in vivo/in vitro*. De plus, les demandes sont moins contraignantes pour des produits très solubles et de perméabilité intestinale élevée (voir également Système de classification de la bioéquivalence (*Bioequivalence Classification System* (BCS) Chapitre 4.8.8. sur le sujet). Cependant une corrélation *in vivo/in vitro* demande une démonstration préalable de la performance *in vivo* et dans la plupart des cas elle ne respecte pas les critères très stricts qui démontrent cette corrélation. Pour certains changements, le BCS indique les conditions qui permettent d'éviter une étude *in vivo* selon les circonstances, mais ce n'est vrai que pour le produit de la classe 1 du BCS. Il est vrai aussi que l'information qui permet de définir l'appartenance à une classe du BCS n'est pas facilement disponible.

D'autres informations demandées par les lignes directrices de la FDA (comme le taux de libération *in vitro*, la conformité des spécifications avant et après changement, etc.) peuvent s'avérer plus intéressantes pour les petits marchés.

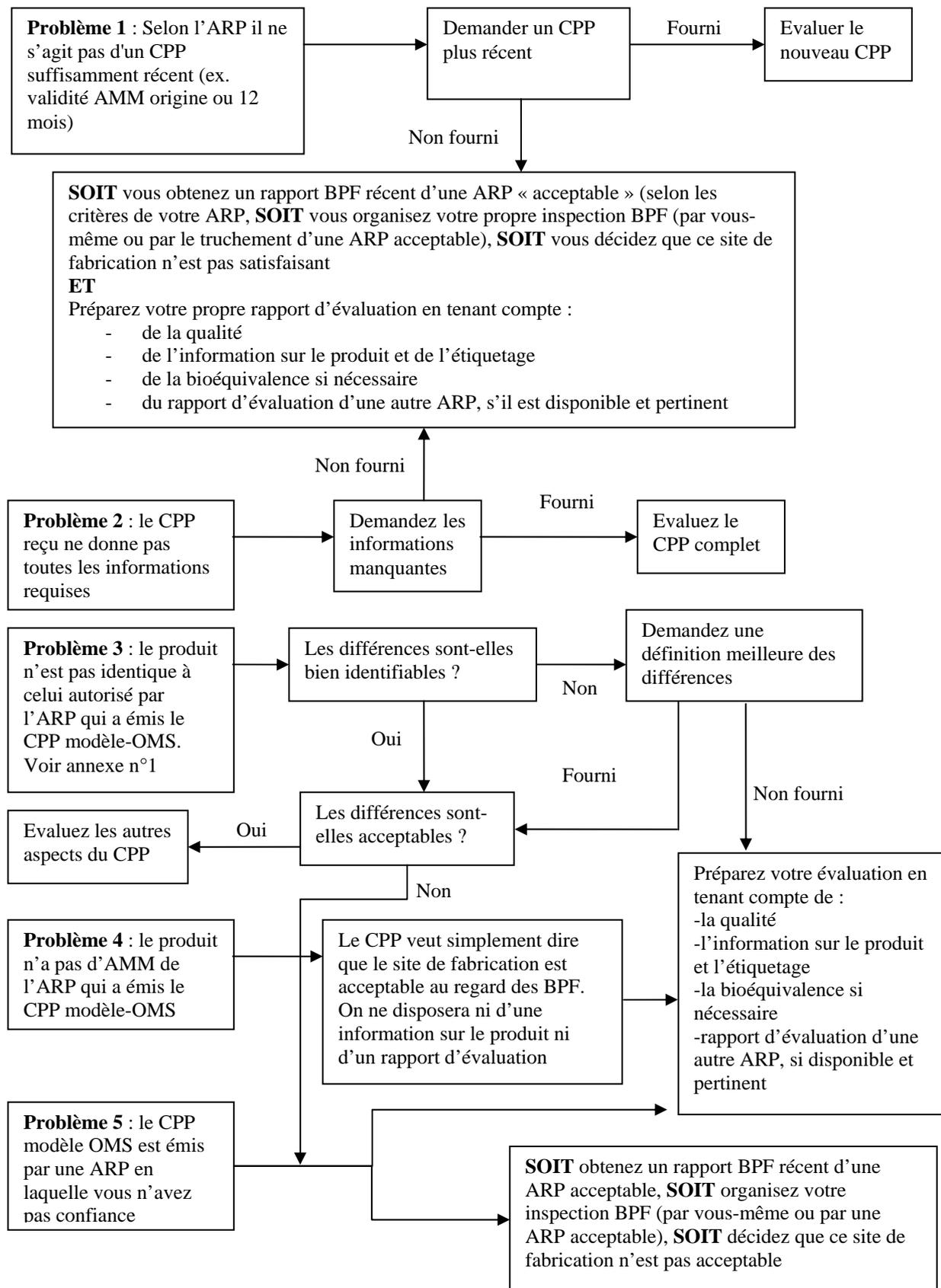
Notez que tout changement du site ou des méthodes de fabrication doit être validé de façon appropriée. (Voir la check-list 5.4 - Annexe 5).

Voici quelques principes généraux pertinents sur les effets possibles de différences de formulation sur la qualité, la sécurité et l'efficacité

- 
- L'information est sans doute disponible dans la littérature à propos de certains excipients administrés par certaines voies. Il peut s'avérer difficile d'éliminer complètement des réactions de sensibilisation idiosyncratiques ; elles peuvent être minimisées en évitant certains excipients connus pour leur haute incidence de ces réactions. Il faut demander des données sur la sécurité des nouveaux excipients. Il est possible que des ARP bien équipées aient déjà publié des rapports scientifiques avec des informations sur les nouveaux excipients.  
Il faut faire particulièrement attention lors de la validation de la sécurité d'excipients nouveaux ou inhabituels de produits injectables, ou de produits appliqués sur des plaies ouvertes ou des muqueuses (cas des irrigations et des gouttes ophtalmiques).
  - Modifier la quantité d'un excipient par unité (par exemple mg par ml, ou mg par comprimé) a moins d'importance que sa proportion par rapport au contenu (modification du pourcentage).
  - Plus la modification est petite en quantité, moins on a de chance d'avoir un effet significatif sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.  
Des modifications des concentrations des agents de remplissage/des diluants ont moins de chances d'avoir un effet significatif que des changements dans les concentrations des liants, des lubrifiants, des émulsifiants. Le lactose et l'amidon sont des produits courants de remplissage. Parmi les lubrifiants, on fera particulièrement attention au stéarate de magnésium ou de calcium.  
Ajouter ou retirer des excipients peut entraîner des modifications de la stabilité, de la compatibilité et du taux de libération.
  - Modifier la quantité ou la qualité des agents de protection microbiens peut altérer l'efficacité.

La Figure 4.1 informe des actions à conduire quand le CPP n'est pas satisfaisant.

**Figure 4.1 Conduite à tenir quand un Certificat de Produits Pharmaceutiques multisources du modèle OMS n'est pas satisfaisant**



---

### *Fabrication dans plusieurs pays*

La fabrication d'un simple produit peut se faire dans plusieurs pays à la fois, comme par exemple dans les cas suivants :

- (a) Différentes phases de la fabrication sont conduites dans différents pays. Ainsi on peut fabriquer les comprimés en vrac dans le pays A et les conditionner et effectuer les contrôles de la qualité dans le pays B.
- (b) Le produit peut être fabriqué *intégralement* dans les deux pays et le demandeur souhaite obtenir l'autorisation d'utiliser les deux sites.

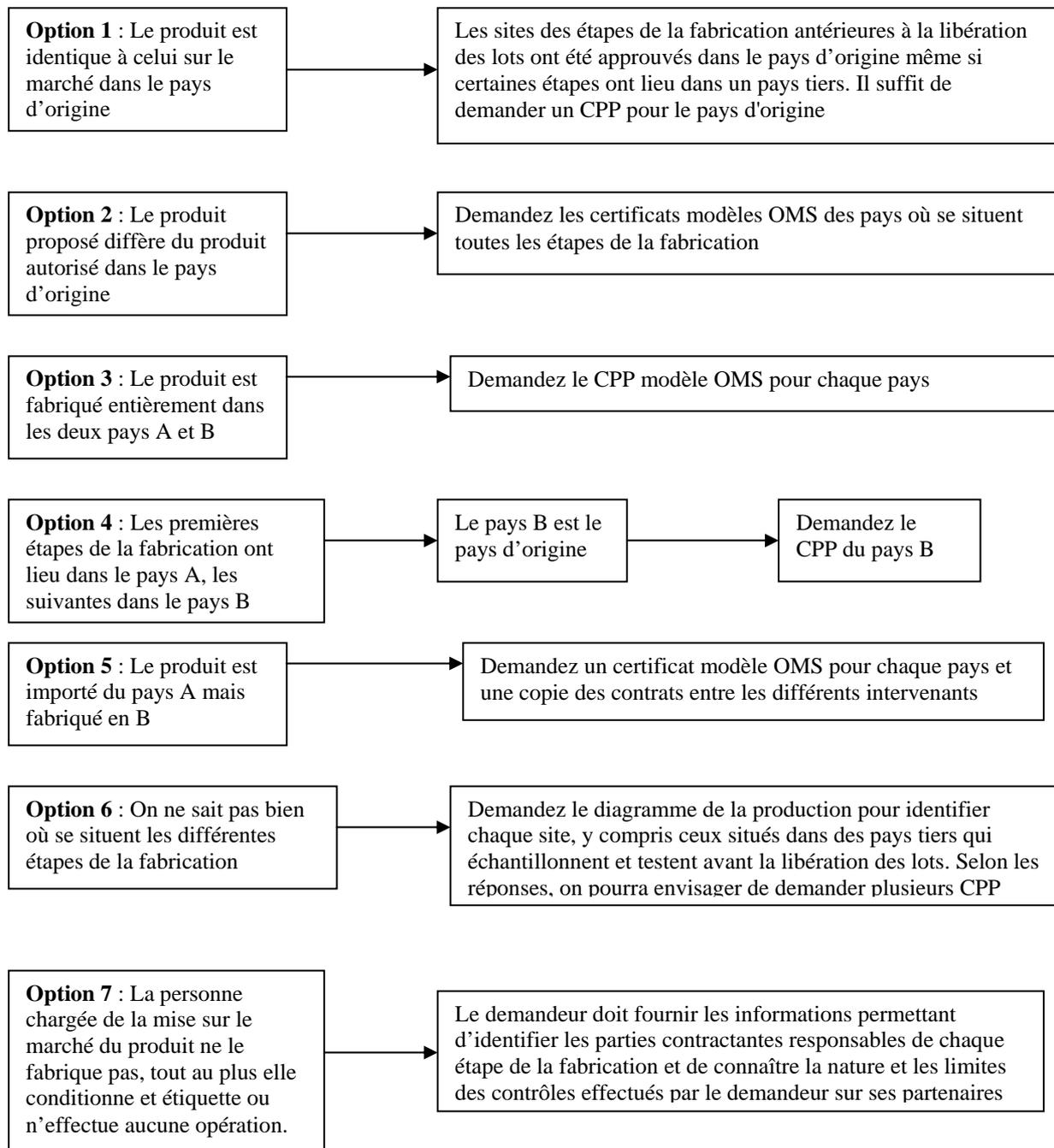
Le certificat modèle OMS doit normalement être préparé par le pays qui est l'exportateur, c'est le cas du pays B dans l'exemple (a) ci-dessus. Si le produit a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays exportateur et que le produit importé est identique à celui autorisé, les sites de fabrication dans les pays tiers auront été approuvés par le pays exportateur. Dans ce cas il n'est pas nécessaire d'engager une nouvelle révision des BPF dans les pays tiers. D'ailleurs, certains pays exportateurs joignent d'emblée le Certificat des BPF des sites des autres pays.

Si le pays d'exportation n'a pas autorisé le produit sur son marché, le pays importateur peut demander les certificats modèles OMS de plusieurs pays, des pays A et B dans les exemples ci-dessus.

Dans l'exemple (b), on peut demander à chaque pays séparément de fournir le certificat modèle OMS.

La Figure 4.2 informe des actions à conduire quand il y a plus d'un site de fabrication à visiter à l'étranger.

**Figure 4.2 Conduite à tenir quand il y a plus d'un site de fabrication à visiter à l'étranger**



La mention suivante concernent les réponses sur le côté droit de la Figure 4.2 ci-dessus des Options 1, 4 et 5:

Si pour n'importe quelle raison, l'ARP juge que le pays d'origine n'a pas vérifié ni approuvé le site de fabrication du pays tiers, elle pourra demander le certificat modèle OMS du pays de fabrication.

**NOTES**

- 1 A propos du Certificat modèle OMS de Produits pharmaceutiques multisources, le *pays d'origine* est celui qui émet le certificat. Si différentes étapes de la fabrication se situent dans différents pays, le pays d'origine est celui où a lieu la dernière étape de fabrication (lib des lots) ; il est normalement le pays d'où le produit est exporté. Voir *Définitions*.
2. "Le certificat modèle OMS doit normalement être préparé par le pays d'exportation du produit vers le pays d'importation " (mettre à jour ceux qui reçoivent).
3. Dans cet exemple ... "demander le certificat modèle OMS à chaque pays séparément". Si un seul de ces certificats est acceptable, la demande peut être approuvée pour la fabrication uniquement dans le pays correspondant.
4. Dans cet exemple, le pays d'origine n'a pas approuvé les sites des premières étapes de fabrication qui se produisent dans des pays tiers.

**NB** Les termes *phase de fabrication* sont synonymes d'*étape de fabrication*.

**Crédibilité**

L'OMS continue de travailler à l'amélioration de ce schéma de certification [40]. Elle porte régulièrement à la connaissance des autorités les problèmes rencontrés et des limitations inhérentes à ce schéma qui sont notamment:

- L'existence d'autorités exportatrices qui émettent des certificats sans satisfaire à ces exigences/pré requis ;
- L'existence de pays qui émettent des certificats sans faire parti de ce schéma ;
- L'existence de faux certificats ou de certificats contrefaits ;
- L'émission de certificats pour des fabricants qui ne satisfont pas aux exigences des BPF.

L'attention des autorités est en particulier attirée sur le fait que les informations fournies par cet intermédiaire ne donnent qu'une assurance supplémentaire sur la qualité des produits importés du fait des limitations susmentionnées. Les pays doivent établir leur propre système opérationnel pour s'assurer que les produits qui circulent sur leur territoire sont de qualité.

La conférence des autorités nationales de réglementation pharmaceutique qui s'est tenue en 1999 à rappeler le point suivant: *Ce système de certification ne doit pas être utilisé par les pays importateurs pour remplacer l'évaluation technique et le jugement scientifique qui doit être appliqué à tout dossier de demande d'AMM.*

**Validité des certificats**

Le schéma de certification OMS recommande que le pays exportateur émette un certificat séparé à la disposition de chaque pays importateur. Ce certificat doit mentionner toutes les modifications faites par rapport au produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) (alinéa 3.5). Par conséquent les certificats doivent toujours être récents et chaque ARP destinataire d'un certificat définira ce qu'elle appelle « récent ». En cas de doute sur le statut, ou la validité, du certificat, l'ARP demandera une copie identique marquée « duplicata » de l'autorité certificatrice.

### ***Origine du certificat***

Notez tout particulièrement que « les demandes de fourniture de certificats offrant une attestation limitée, comme par exemple que le fabricant respecte les BPF ou que le produit est autorisé pour la vente libre dans le pays d'exportation, sont à décourager ».

Toute demande de certificat modèle OMS doit passer par l'agent du demandeur dans le pays importateur.

### ***Ligne directrice sur certificat de produit pharmaceutique***

L'ARP susceptible d'utiliser des certificats de produits pharmaceutiques devra préparer des lignes directrices à l'attention des parties intéressées (importateurs, distributeurs, etc.) afin d'expliquer les circonstances dans lesquelles ces certificats pourront être utilisés et les modalités pratiques qui leur sont applicables. L'ARP devra par exemple préciser les points suivants:

- L'ancienneté du certificat c'est à dire le nombre de mois que l'ARP considère comme satisfaisant entre le dépôt de la demande à ses services et la date d'émission du certificat modèle OMS. L'OMS recommande que ce délai ne dépasse pas 12 mois ;
- Les différences qui peuvent être jugées acceptables si le produit objet de la demande est différent de celui du Certificat modèle OMS ;
- La nécessité de fournir l'information sur le produit approuvée par l'autorité émettrice du certificat ;
- La nécessité de fournir un résumé du dossier d'AMM et son contenu.

L'ARP peut développer une liste des Etats membres dont elles acceptent le certificat modèle OMS, peut-être en coopération avec d'autres autorités avec qui elles souhaitent collaborer. Une telle liste se doit d'être tenue à jour.

### **Conseils sur les tests et limites du contrôle de la qualité**

Les tests et les limites pour les principes actifs et les produits finis doivent, au minimum, répondre aux obligations de pharmacopées reconnues, y compris aux obligations générales comme celles de la Pharmacopée internationale pour les préparations parentérales, les capsules, etc. Des tests supplémentaires et leurs limites seront nécessaires par exemple dans le cas des taux de dissolution des formes orales sèches dont le principe actif n'est pas soluble dans l'eau si la pharmacopée ne prévoit pas ce test. C'est le cas des capsules d'amoxicilline et des comprimés de primidone.

Il arrive que des pharmacopées ne donnent pas de spécifications pour chaque attribut parce qu'elles ne sont pas nécessaires pour tous les produits. C'est le cas de la taille des particules des principes actifs insolubles dans l'eau. Les pharmacopées ne peuvent pas donner de limites parce que tout dépend de l'usage prévu pour les matières premières. Si le principe actif apparaît en particules solides dans le produit et qu'il ne circule pas en solution pendant la fabrication, il serait approprié de donner une limite à la taille des particules. Mais la même matière première pourra être utilisée pour fabriquer une solution, et définir la taille des particules n'aurait pas de sens. Par exemple la solubilité de l'halopéridol dans l'eau est inférieure à 0,001% (BP1998). Il serait bien avisé de prévoir une limite de la taille des particules du principe actif employé pour fabriquer des comprimés parce que le produit est sec et n'est jamais mis en solution pendant sa fabrication. La taille des particules peut avoir un effet sur la biodisponibilité. Cependant, si la même matière première est en solution (Strong Haloperidol Solution BP), il ne sera pas nécessaire de définir une taille limite des particules pour la matière première utilisée dans cette fabrication.

Quand on donne une AMM à un produit, et que les spécifications prévoient de respecter une pharmacopée, il est courant d'indiquer l'édition de mise à jour car les nouvelles éditions de la même monographie sont publiées dans la même pharmacopée. Tout test additionnel de ces pharmacopées continue d'être applicable comme la taille des particules et les tests de limites des impuretés relevant de certaines voies de synthèse.

### **Conseils sur l'identité du principe actif**

Le contrôle de la qualité doit prévoir de tester la matière première pour vérifier qu'il s'agit de la bonne substance. Certains principes actifs sont disponibles comme simples énantiomères (par exemple dexamphétamine et amphétamine), comme un composé racémique, ou comme de multiples isomères (par exemple labétalol), dans ce cas il faut vérifier que le principe est le même d'un lot à l'autre (dans le cas du labétalol, il faut vérifier le ratio des deux paires racémiques. Le sel, ou l'état de sel doit être contrôlé, par exemple amoxicilline sodique contre amoxicilline trihydrate. Le contrôle des isomères L et D (cis et trans) peut s'avérer nécessaire pour certains principes actifs (notamment les anciens principes actifs), c'est le cas de clomifène.

Les procédures de tests d'identification doivent être validés [67, 68 et 69].

### **Conseils sur les impuretés dans les principes actifs**

Pour la plupart, mais pas pour tous les médicaments multisources existants, les données sur la sécurité des principes actifs sont disponibles à partir des études cliniques et toxicologiques. A tout le moins, que le produit de comparaison ait été sur le marché pendant un certain temps permet de penser qu'on a la preuve *de facto* de l'absence de toxicité majeure. C'est une hypothèse qui peut ne pas s'avérer vraie dans tous les cas, par exemple si le produit a été mis sur le marché dans des pays où il n'y a pas de suivi des effets indésirables.

Gardant cette limite en mémoire, et considérant que l'information sur la sécurité et l'efficacité de produits bien établis est valable pour les nouveaux médicaments multisources, le profil des impuretés des nouveaux produits ne peut différer significativement de celui du produit de comparaison.

Des limites quantitatives sur les impuretés individuelles des principes actifs ne peuvent pas excéder celles du produit de comparaison. Dans l'idéal il ne devrait pas y avoir de nouvelles impuretés dans le nouveau produit. Si on en trouve, elles doivent être qualifiées toxicologiquement. Si on ne peut le faire, il faut alors envisager de nouvelles études sur la sécurité.

Dans l'idéal, pour comparer le profil des impuretés, on devrait savoir quelles sont les impuretés qu'on devrait trouver ainsi que leurs limites dans le produit de comparaison. Les impuretés qu'on trouve maintenant peuvent très bien ne pas être décelées par les tests et les limites prévues dans les pharmacopées actuelles. Il faut donc envisager de nouveaux contrôles. Malheureusement, l'information sur les impuretés qu'on trouve maintenant dans le produit de comparaison est rarement disponible au niveau des ARP parce qu'on a commencé à commercialiser le produit de comparaison bien avant l'introduction des évaluations avant commercialisation. Selon certaines juridictions, demander au fabricant du produit de comparaison des informations sur les impuretés pour évaluer le nouveau produit multisources peut ne pas être considéré équitable, bien que pour certains cela puisse paraître justifié au niveau de la sécurité du public. Il est plus acceptable de demander au fabricant du

nouveau produit multisources de conduire des études *in vitro* pour comparer les impuretés avec celles du produit de comparaison.

Une évaluation complète des limites des impuretés demande de connaître la voie de synthèse utilisée, ainsi que l'opinion d'un spécialiste expérimenté en chimie organique sur le type de produits secondaires qui peuvent être produits par cette synthèse. On peut alors évaluer si ces produits secondaires peuvent être détectés par une méthode de détection des impuretés. Il faut conduire une évaluation similaire des voies de dégradation et évaluer si ces produits de dégradation peuvent être détectés par des tests de mesures des impuretés.

De loin, la meilleure des solutions est d'avoir contrôlé les principes actifs selon des tests et des limites applicables à cette voie de synthèse et à ce site de fabrication. Il est possible de le faire par des pays dont les ARP sont bien équipées. Mais on reconnaît que le résultat peut ne pas être atteignable par toutes les ARP pour les raisons suivantes:

1. L'ARP décide que pour des raisons financières elle ne peut aller aussi loin dans le détail de l'évaluation.
2. La réalité veut que nombre de matières premières pharmaceutiques passent par différentes mains et que la détermination de leur véritable origine reste obscure. Acheter à des intermédiaires n'est donc pas recommandé, mais on s'accorde à reconnaître que cela se produit parfois, par exemple quand le prix est un facteur déterminant d'accessibilité. Bien sûr on insiste pour reconnaître que cette situation n'est pas souhaitable.

Dans ces deux cas, les ARP plus petites peuvent décider de reconnaître la conformité des principes actifs aux exigences sur les impuretés de la pharmacopée. Il est alors recommandé de suivre ceci:

- Demander de respecter la dernière édition de la pharmacopée de manière à profiter des dernières mises à jours des données disponibles sur les propriétés importantes des matières premières, particulièrement à propos des contaminants et des méthodologies des tests.
- Chaque lot de principe actif doit être entièrement contrôlé conformes aux spécifications du produit fini.
- Le fabricant doit pouvoir fournir pour chaque lot un certificat de conformité, et ce certificat doit respecter les recommandations des lignes directrices des BPF de l'OMS [38].

### **Conseils sur l'analyses des principes actifs**

Les procédures d'analyse des principes actifs devraient être spécifiques aux principes actifs en présence d'impuretés. Cependant ceci n'est pas essentiel si le reste de la monographie contrôle entièrement tous les types d'impuretés, y compris si nécessaire les produits de dégradation, les produits dérivés de la synthèse, les métaux lourds et les contaminants incombustibles.

### **Conseils sur les propriétés physicochimiques des principes actifs**

Il peut s'avérer nécessaire de contrôler les propriétés physicochimiques des principes actifs, par exemple (si nécessaire) la taille des particules des formes polymorphes quand ces paramètres sont critiques pour une bonne performance du produit fini.

---

### **Conseils sur la qualité des excipients**

L'information sur les voies de synthèse est moins facilement accessible pour les excipients. En conséquence, pour les mêmes raisons que celles concernant les principes actifs, il est recommandé de vérifier la conformité des excipients à la dernière édition de la pharmacopée et que chaque lot acheté par des intermédiaires au lieu de leur fabricant, soit complètement testé par le fabricant du produit fini avant de l'employer.

Seuls les colorants listés dans la liste de l'Union Européenne « Liste des colorants alimentaires autorisés », ou de la FDA américaine « Guide des ingrédients inactifs », ou la liste japonaise « Japanese pharmaceutical excipients » [60 et 61] sont autorisés.

### **Conseils sur l'analyse des principes actifs dans les produit finis**

Toutes les méthodologies d'analyses doivent être validées. De nombreuses lignes directrices pertinentes sont disponibles au sujet de la validation des procédures analytiques, par exemple celles de la CIH [67 et s.]. La méthodologie d'analyse des pharmacopées doit être vérifiée pour chaque formulation. Comme exemple de difficultés rencontrées, citons une formulation qui, traitée selon la méthodologie de la pharmacopée, donne une solution opalescente quand on doit effectuer la mesure d'absorption des ultraviolets.

### **Conseils sur les test des impuretés du produit fini**

Si l'ARP est convaincue que le laboratoire pharmaceutique est à même de garantir l'absence de dérivés de synthèse significatifs dans le principe actif, le fabricant doit tester ces produits dérivés dans le produit fini. Il est cependant nécessaire de rechercher des impuretés qui pourraient être des produits de dégradation du principe actif ou des produits provenant de l'interaction entre le principe actif et les excipients ou avec les matériaux du conditionnement primaire [76 et s.].

L'ARP peut souhaiter rechercher des produits dérivés de synthèse dans le produit fini comme faisant partie de son rôle réglementaire de surveillance de la qualité.

Les procédures de test pour détecter et quantifier les impuretés doivent être validées.

### **Conseil sur les tests sur le produit fini**

En plus des tests d'identité et des analyses des principes actifs et d'absence d'impuretés, il est souvent utile de conduire des tests des propriétés physicochimiques des produits finis. A titre d'exemples, citons la contamination par des particules des solutions pour injection, l'absence de phase de séparation des émulsions injectables, la taille des particules dans les suspensions et le taux de dissolution des formes orales sèches.

### **Conseils sur les études de stabilité**

Les produits doivent conserver leur qualité pendant toute leur durée de vie quand ils sont dans leur conditionnement final dans les conditions de stockage prévues sur l'étiquetage. Ces conditions de stockage doivent être réalisables à l'échelon local, par exemple dans les entrepôts et le circuit de distribution.

Les produits doivent aussi être stables quand on les emploie selon les indications données sur les étiquettes, ainsi lors des reconstitutions ou des dilutions.

### Conseils sur le nom commercial (notice)

L'ARP peut avoir, ou pas, l'autorisation légale d'approuver les noms commerciaux (les marques), tout dépend de sa législation. Cependant, même si ce n'est pas strictement autorisé par la loi, l'ARP doit avoir l'autorisation de refuser certains noms commerciaux parce qu'ils pourraient constituer un danger pour les utilisateurs, ou une tromperie. Les exemples suivants montrent des noms qui impliquent des indications non autorisées:

- indication, par exemple : « Bacta... », ou « Hypno... »;
- Types de patients, par exemple : »Pregna... », ou « Infa... »
- Dose prescrite, par exemple : « Uni... », ou « Mono... ».

Si l'indication principale est modifiée (valable aussi dans le cas de plusieurs indications) ou s'il y a un changement du principe actif, il peut s'avérer utile de vérifier si le nom commercial est toujours d'actualité. Ainsi supposons un produit pour l'angine de poitrine qui s'appellerait « Cardioproduit » dont l'indication serait modifiée en traitement de la claudication, le nom commercial ne serait plus approprié.

Les noms commerciaux basés sur l'appellation générique, la D.C.I., sont à refuser. La 46<sup>ème</sup> Assemblée Générale de l'OMS en 1993 a demandé aux Etats membres de « développer des règles sur l'utilisation et la protection des noms génériques comme noms commerciaux » (résolution WHA46.19). La demande est venue du Comité des Experts de l'OMS sur l'Utilisation des Médicaments Essentiels [36] pour qui l'emploi de noms commerciaux construits sur la D.C.I. peut gêner la sélection rationnelle de future D.C.I. de substances voisines, compromettant *in fine* la sécurité des malades en jetant le trouble dans la nomenclature des médicaments ».

## Annexe 5 : Check-lists

### Check-list 5.1 : Décider de l'acceptabilité d'une demande pour une autorisation de mise sur le marché

|  |  |
|--|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |  |
| Date de la demande                         |  |
| Demandeur                                  |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |  |
| Nom commercial                             |  |
| Concentration par forme pharmaceutique     |  |
| Forme pharmaceutique                       |  |
| Conditionnement (y compris la quantité)    |  |

#### Items à vérifier

| Item  | Notes   | <i>indiquer si OK</i> |
|---|---|-----------------------|
| Le produit est-il bien identifié dans la demande ?  | La demande n'est recevable que si et seulement si le produit objet de la demande est clairement identifié   |                       |
| Le demandeur est-il légalement autorisé à déposer une demande dans votre pays ?             | La personne titulaire de l'autorisation dans votre pays doit être légalement autorisée à en prendre la responsabilité. Normalement le demandeur est un résident. Dans ce cas, la personne légale peut être une entreprise, une société, un partenaire, une association (cela dépend de la législation de votre pays).<br>Si le demandeur n'était pas autorisé légalement à endosser la responsabilité du produit dans le pays, il ne serait pas possible d'engager des poursuites en cas par exemple, de fraude ou d'infraction ou de défaut de paiement. |                       |
| A-t-on le nom de la personne à contacter, et ses coordonnées ?                              | Ce n'est pas une information essentielle dans la demande. Si elle n'a pas été fournie, il sera toujours possible de l'obtenir en téléphonant au demandeur pour obtenir le bon contact.  |                       |
| A-t-on l'attestation signée de la personne responsable au sein de la société du demandeur ? | La demande n'est pas recevable sans cette information signée.   |                       |
| Les droits ont-ils été payés (s'il y en a) ?  | En l'absence du paiement des droits, voir ce que prévoit la législation locale.   |                       |
| A-t-on toutes les informations et les données prévues dans                                  | En l'absence des informations et des données demandées, comme en l'absence de pagination et   |                       |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>les lignes directrices décrivant le modèle de demande ? La pagination est-elle faite et a-t-on une table des matières ?</p>  | <p>de table de matières, la demande n'est pas recevable. C'est une vérification toute simple à ce niveau de la procédure. On pourra obtenir des détails mineurs complémentaires plus tard dans la procédure.<br/>                 Attention : l'<u>acceptabilité</u> des données et des informations sera évaluée pendant la procédure elle-même.</p> |  |
| <p>A-t-on reçu des exemplaires des articles de conditionnement imprimés (pour chaque modèle) ainsi que l'information sur le produit ?<br/>                 Si le produit doit contenir une notice, elle doit aussi être fournie à ce stade.</p> | <p>En l'absence de ces documents, la demande n'est pas recevable.</p>   |  |
| <p>Si le produit est importé, a-t-on reçu des certificats modèles OMS avec la demande ?</p>   | <p>On doit recevoir un certificat nominal pour chaque site de fabrication. La demande n'est pas recevable si on n'a pas au moins un certificat modèle OMS pour chaque étape de la fabrication du produit fini.<br/>                 Attention : l'<u>acceptabilité</u> des certificats sera évaluée pendant le cours de l'évaluation.</p>             |  |

### Décision

|  |
|--|
| <p><i>[Indiquer votre choix]</i></p> <p><i>Soit</i> La demande est acceptable pour évaluation</p> <p><i>Ou</i> La demande <u>n'est pas</u> acceptable pour évaluation pour les raisons suivantes</p> <p><i>Ou</i> La décision d'accepter la demande pour évaluation est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 1).</p> |
| <p><i>Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:</i><br/>                 Nom et prénom (en lettres capitales):<br/>                 Signature<br/>                 Date</p>  |
| <p><i>Commentaires/raisons additionnels:</i><br/> <i>[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]</i></p>   |

### Check-list 5.2 : Décider de l'acceptabilité d'une demande pour un renouvellement

#### Notes

- Dans ce qui suit « enregistré » s'emploie aussi pour « provisoirement enregistré ».

|  |  |
|--|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |  |
| Date de la demande                         |  |
| Demandeur                                  |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |  |
| Nom commercial                             |  |
| concentration(s) par forme pharmaceutique  |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)                 |  |
| Conditionnement (y compris quantité)       |  |
| Numéro de l'enregistrement courant         |  |

#### Items à vérifier

| Item  | Notes   | Indiquer si OK |
|---|---|----------------|
| Le produit est-il bien identifié dans la demande ?                              | La demande n'est recevable que si et seulement si le produit objet de la demande est clairement identifié.  |                |
| Le produit est-il enregistré ?  | Il n'est pas possible de « renouveler » l'enregistrement d'un produit non encore enregistré.<br>Si le produit n'est pas déjà enregistré, aviser le demandeur que sa demande sera traitée pour une AMM nouvelle. Vérifiez si les droits à appliquer ne sont pas différents. Si le produit est déjà commercialisé dans votre pays, vérifiez s'il n'y a pas lieu d'imposer une amende pour un produit commercialisé mais non enregistré.   |                |
| Le demandeur est-il légalement autorisé à déposer une demande dans votre pays ? | La personne titulaire de l'autorisation dans votre pays doit être légalement autorisée à en prendre la responsabilité. Normalement le demandeur est un résident. Dans ce cas, la personne légale peut être une entreprise, une société, un partenaire, une association (cela dépend de la législation de votre pays).<br>Si le demandeur n'était pas autorisé légalement à endosser la responsabilité du produit dans le pays, il ne serait pas possible d'engager des poursuites en cas par exemple, de fraude ou d'infraction ou de |                |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | défaut de paiement.   |  |
| A-t-on le nom de la personne à contacter, et ses coordonnées ?  | Ce n'est pas une information essentielle dans la demande. Si elle n'a pas été fournie, il sera toujours possible de l'obtenir en téléphonant au demandeur pour obtenir le bon contact.  |  |
| A-t-on l'attestation signée de la personne responsable au sein de la société du demandeur ?   | La demande n'est pas recevable sans cette information signée.   |  |
| Les droits ont-ils été payés (s'il y en a) ?  | En l'absence du paiement des droits, voir ce que prévoit la législation locale.   |  |
| A-t-on toutes les informations et les données prévues dans les lignes directrices décrivant le modèle de demande ? La pagination est-elle faite et a-t-on une table des matières ?  | En l'absence des informations et des données demandées, comme en l'absence de pagination et de table de matières, la demande n'est pas recevable. C'est une vérification toute simple à ce niveau de la procédure. On pourra obtenir des détails mineurs complémentaires plus tard dans la procédure.<br><br>Attention : l' <u>acceptabilité</u> des données et des informations sera évaluée pendant la procédure elle-même. |  |
| A-t-on reçu des exemplaires des articles de conditionnement imprimés (pour chaque modèle) ainsi que l'information sur le produit ?<br>Si le produit doit contenir une notice, elle doit aussi être fournie à ce stade.  | En l'absence de ces documents, la demande n'est pas recevable.  |  |
| Si le produit est importé, a-t-on reçu des certificats modèles OMS avec la demande ?  | On doit recevoir un certificat nominal pour chaque site de fabrication. La demande n'est pas recevable si on n'a pas au moins un certificat modèle OMS pour chaque étape de la fabrication du produit fini.<br><br>Attention : l' <u>acceptabilité</u> des certificats sera évaluée pendant le cours de l'évaluation.   |  |
| Le demandeur a-t-il fourni une liste complète des modifications (fabrication, durée de vie, articles de conditionnement imprimés, etc.) ou des changements faits sur le produit depuis son premier enregistrement, ou une <u>déclaration</u> qu'aucun changement n'a été fait ? | Sans cette information, la demande n'est pas recevable.   |  |
| Depuis la demande originale pour une AMM, le  | Sans cette information la demande n'est pas recevable.  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| demandeur a-t-il fourni une liste des mises à jour sur la sécurité du produit comme défini par CIOMS, <u>ou</u> une déclaration que ces mises à jour ont été faites ? [50] |  |  |
|--|--|--|

### Décision

*[Indiquer votre choix]*

*Soit* La demande est acceptable pour évaluation

*Ou* La demande n'est pas acceptable pour évaluation pour les raisons suivantes

*Ou* La décision d'accepter la demande pour évaluation est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 1).

*Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:*

Nom et prénom (en lettres capitales):

Signature

Date

*Commentaires/raisons additionnels:*

*[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]*

### Check-list 5.3 : Evaluer une demande pour une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement

|   |  |
|---|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)  |  |
| Date de la demande  |  |
| Demandeur   |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s)  |  |
| Nom commercial  |  |
| Concentration(s) par forme pharmaceutique   |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)  |  |
| Conditionnement (y compris quantité)  |  |
| Numéro de l'enregistrement courant<br>(ne pas demander si c'est une demande pour une AMM) |  |

#### Etapes de l'évaluation

| Etape |   |
|-------|---|
| 1     | <p>Identifiez dans l'entreprise la <i>personne responsable de l'attestation</i> :</p> <p>1.1 Une attestation a-t-elle été fournie ?</p> <p>1.2 Toutes les assurances ont-elles été fournies ?</p> <p>1.3 Le signataire a-t-il vraiment la qualité pour être autorisé à certifier ?</p> <p>Si la réponse à l'une de ces questions est « Non », cela constitue une faiblesse de la demande. Il faudra alors demander à nouveau une attestation signée de la <i>personne responsable dans l'entreprise du demandeur</i> en utilisant la lettre modèle (LM 3 - Annexe 7) (y compris toute autre question qui pourrait être soulevée).</p>   |
| 2     | <p>Evaluez toutes les réponses données à chaque rubrique du document type de demande et décider si on a bien toutes les informations nécessaires.</p>   |
| 3     | <p><u>En cas de fabrication locale</u> (suivre la Figure 3) :</p> <p>3.1 Evaluez les réponses fournies à chaque rubrique du document type de demande et décidez (1) si toutes les informations ont été fournies <u>et</u> (2) préparez un rapport d'évaluation portant sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La qualité</li> <li>▪ L'information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés</li> <li>▪ La bioéquivalence (si nécessaire)</li> <li>▪ Tout rapport d'évaluation d'une autre ARP, s'il est disponible et pertinent.</li> </ul> <p>ATTENTION : Il n'est pas nécessaire d'avoir une réponse à chaque rubrique du document type de demande, cela dépend des demandes. Ainsi, si certaines données manquent mais que l'évaluateur estime que c'est acceptable dans ce cas précis, il doit donner alors les raisons de sa décision dans le rapport.</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Si l'évaluateur considère que certaines parties de la demande ne sont pas satisfaisantes, il doit l'indiquer dans son rapport soit pour justifier du rejet, soit pour rédiger les questions à poser au demandeur. Dans chacun des cas, l'évaluateur doit justifier sa décision.</p> <p>3.2 Vérifiez que chaque site de fabrication détient une autorisation valide pour les fabrications qui s'y font.</p> <p>Si un site n'est pas inspecté régulièrement ou ne respecte pas les normes, et qu'il est le seul site indiqué pour cette fabrication précise, la demande n'est pas recevable.</p> <p>Si un site n'est pas inspecté régulièrement ou ne respecte les normes mais qu'il existe un autre site pour cette fabrication précise, la demande peut être déclarée recevable sous réserve que la fabrication n'ait lieu que sur le site satisfaisant.</p> <p>S'il y a plus d'un site pour une fabrication donnée, on peut n'autoriser la fabrication que pour l'un d'eux. Indiquez alors clairement dans la lettre d'approbation le(s) site(s) non approuvé(s) pour cette fabrication précise.</p> <p>3.3 Allez directement à l'étape 5.</p>   |
| 4 | <p><u>Si le produit est importé</u> (suivre la Figure 4) :</p> <p>4.1 Évaluez les réponses fournies à chaque rubrique du document type de demande et décidez si toutes les informations ont été fournies. Si des informations manquent mais que l'évaluateur estime que c'est acceptable dans ce cas précis, il faut indiquer les raisons de cette décision.</p> <p>4.2 Déterminez si les certificats modèles OMS sont acceptables. Voir la check-list 5.5 : <i>Évaluer un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS</i> (Annexe 5).</p> <p>4.3 <u>Si l'ARP ne compte pas dépendre des autorités du pays d'exportation</u>, préparez un rapport d'évaluation en tenant compte de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La qualité</li> <li>▪ L'information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés</li> <li>▪ La bioéquivalence (si nécessaire)</li> <li>▪ Tout rapport d'évaluation d'une autre ARP, s'il est disponible et pertinent.</li> </ul> <p>Voir le modèle de rapport d'évaluation. Si des informations manquent mais que l'évaluateur juge que c'est acceptable dans ce cas précis, il faut indiquer les raisons de cette décision. Puis allez à l'étape 5.</p> <p>4.4 <u>Si l'ARP pense dépendre des autorités du pays exportateur</u>, l'évaluateur doit vérifier que le produit a bien une AMM dans le pays exportateur.</p> <p>Si la réponse à l'une seulement de ces questions est « Non », revenez à 4.3 pour conduire votre propre évaluation. Puis allez à l'étape 5 plus bas.</p> <p>Si la réponse aux deux questions est « Oui », préparez un rapport d'évaluation et allez à l'étape 5.</p> |
| 5 | <p>5.1 Déterminez si la méthode analytique proposée est utilisable dans votre laboratoire national de contrôle de la qualité. Si ce n'est pas le cas, demandez au demandeur de donner des méthodes qui <u>pourraient</u> être utilisées par votre laboratoire national de contrôle de la qualité.</p> <p>L'évaluateur sera peut-être amené à consulter le personnel du laboratoire national de contrôle de la qualité pour définir les questions à poser.</p>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>5.2 Évaluez et si nécessaire, adaptez l'information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés. L'ARP doit informer le demandeur des changements qu'elle veut voir apporter et demander de lui soumettre le texte amendé.</p> <p>5.3 Évaluez l'interchangeabilité avec des produits locaux (si nécessaire) et déterminez la pertinence des données de stabilité dans les conditions locales. Définissez la durée de vie acceptable et les conditions de stockage.</p> <p>5.4 Allez à l'étape 6.</p>   |
| 6 | <p>Faire connaître sa décision.</p> <p>Si la demande est acceptable, employez une lettre suivant le modèle de lettre de notification d'AMM (ML 4 - Annexe 7).</p> <p>Si la demande n'est pas acceptable, soit l'ARP va rejeter la demande en employant le modèle de lettre adapté (ML 7 - Annexe 7) soit préparer une liste de questions à envoyer au demandeur. Dans ce cas, l'ARP doit s'assurer que le demandeur comprenne bien quelles sont les informations demandées. Les réponses seront traitées par l'ARP et seront jugées acceptable ou inacceptable. Les décisions devront être justifiées auprès du demandeur.</p> |

### Décision

*[Indiquer votre choix]*

*Soit* La demande est acceptable pour évaluation et on peut accorder une AMM

*Ou* La demande n'est pas acceptable pour évaluation pour les raisons suivantes

*Ou* La décision d'accepter la demande pour évaluation est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 11.4).

*Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:*

Nom et prénom (en lettres capitales):

Signature

Date

*Commentaires/raisons additionnels:*

*[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]*

### Check-list 5.4 : Evaluer une demande pour une modification

Notes

Cette Check-list est à utiliser pour une demande pour un changement à un produit enregistré.

|  |             |
|--|-------------|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |             |
| Date de la demande                         |             |
| Demandeur                                  |             |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |             |
| Nom commercial                             |             |
| concentration(s) par forme pharmaceutique  |             |
| Forme(s) pharmaceutique(s)                 |             |
| Conditionnement (y compris quantité)       |             |
| Numéro de l'enregistrement courant         |             |
| Nature de la modification(s)               | 1<br>2<br>3 |

#### Etapes de l'évaluation

ATTENTION Evaluer une modification comprend (1) la vérification qu'on a reçu les informations et les garanties nécessaires et (2) l'évaluation des données techniques. Si on doit écrire au demandeur, les questions doivent se rapporter à ces deux aspects : informations et garanties d'une part et données techniques d'autre part.

Vérifiez chacun de ces points:

| Item   | Notes  | Indiquez si OK |
|--|--|----------------|
| Le produit est-il bien identifié dans la demande ? | La demande n'est recevable que si et seulement si le produit objet de la demande est clairement identifié.   |                |
| Le produit est-il enregistré ?                     | Il n'est pas possible de modifier un enregistrement d'un produit non encore enregistré.<br>Si le produit n'est pas déjà enregistré, envisagez d'appliquer des sanctions pour un produit commercialisé sans enregistrement valide. Notez cependant que l'amende peut être moins sévère dans la mesure où le demandeur fait volontairement la demande de modification. Une amende trop sévère découragerait de donner cette information. |                |
| A-t-on le nom de la personne à contacter, et ses   | Ce n'est pas une information essentielle dans la demande. Si elle n'a pas été fournie, il sera toujours  |                |

|   |   |  |
|---|---|--|
| coordonnées ?   | possible de l'obtenir en téléphonant au demandeur pour obtenir le bon contact.  |  |
| A-t-on l'attestation signée de la personne responsable au sein de la société du demandeur ?   | La demande n'est pas recevable sans cette information signée.   |  |
| Les droits ont-ils été payés (s'il y en a) ?  | En l'absence du paiement des droits, voir ce que prévoit la législation locale.   |  |
| Le demandeur a-t-il fourni une description complète des changements proposés, accompagnée d'une comparaison avec le produit avant le changement ?   | Demandez cette information si elle n'a pas été fournie. Informez le demandeur que la demande ne peut pas être acceptée sans elle. |  |
| Le demandeur a-t-il fourni la garantie suivante :<br>« Je garantis qu'aucune modification n'a été faite sur ce produit en dehors (1) de celle indiquée dans cette demande et (2) de celles qui auront pu être faites sans notification préalable en accord avec les lignes directrices de l'ARP de [nom du pays] ». | Demandez cette garantie si elle n'a pas été fournie. Informez le demandeur que la demande ne peut pas être acceptée sans elle.    |  |

Puis suivez les étapes suivantes.

| Etape |   |
|-------|---|
| 1     | Evaluez la description du changement proposé en faisant particulièrement attention à la comparaison entre le produit avant et après le changement. La nature du changement est-elle claire ?  |
| 2     | 2.1 Le produit « avant » le changement est-il bien identique à celui enregistré ? Par exemple vérifiez les concentrations des principes actifs, la formulation, la forme pharmaceutique en utilisant les informations de l'enregistrement.<br>2.2 Si le produit dont on doit évaluer la modification n'est pas identique à celui enregistré, la demande doit être invalidée et doit être remplacée par une demande pour une nouvelle AMM, et rendez claires les modifications non autorisées.<br>2.3 Evaluez si une amende doit être imposée parce que le demandeur a commercialisé un produit non enregistré. Cependant notez que l'amende peut être moins lourde parce que le demandeur a présenté sa demande volontairement. Une amende lourde pourrait décourager une telle attitude dans le futur. |
| 3     | Le changement est-il suffisamment mineur pour être considéré comme une modification ?<br>[Certains changements sont si importants qu'ils constituent un nouveau produit et la demande doit être considérée comme étant celle pour une nouvelle AMM.]<br>Si le changement constitue un nouveau produit, il faut rejeter la demande pour une modification.  |
| 4     | Contrôlez que les conditions applicables sont satisfaites et que la documentation nécessaire a été fournie.   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>4.1 Si les données requises ne sont pas fournies, est-ce acceptable dans ce cas précis ? Si Oui, allez à l'étape 5.</p> <p>4.2 Si l'ARP juge nécessaire de recevoir des données, mais qu'elles n'ont pas été fournies, elle doit écrire au demandeur que la décision ne peut être rendue en l'absence de ces données (ML 3 - Annexe 7). Le contenu de la lettre doit être explicite et définir les données attendues.</p> <p>4.3 Si des données validées ont été fournies, évaluez les et décidez si la demande peut être approuvée. Dans l'affirmative, allez à l'étape 5.</p> <p>4.4 Si des données validées ont été fournies mais que l'évaluateur ne les juge pas satisfaisantes, il est nécessaire d'écrire au demandeur en lui en donnant la raison et de l'informer des données additionnelles souhaitées.</p> |
| 5 | <p>La modification implique-t-elle un nouveau site de fabrication ?</p> <p>5.1 Si « oui », pour les sites à l'étranger avez-vous reçu les certificats modèles OMS pour ces sites ? Si « non », il faut les demander avant de décider d'approuver. Pour les fabrications locales, vérifiez que le nouveau site possède une autorisation valide pour cette fabrication.</p> <p>5.2 Si les certificats modèles OMS ont été fournis, déterminez s'ils sont satisfaisants. Voir la Check-list 5.5: <i>Evaluation d'un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS</i> (Annexe 5).</p>   |
| 6 | Publiez votre décision.  |
| 7 | <p>Si l'ARP a décidé d'approuver, il faut vérifier si il n'est pas nécessaire de modifier l'enregistrement dans le système informatique.</p> <p>[ATTENTION : Tous les changements ne demandent pas systématiquement de modifier l'enregistrement dans l'informatique parce que toutes les informations ne sont pas nécessairement enregistrées.]</p>   |

### Décision

|   |
|---|
| <p><i>[Indiquer votre choix]</i></p> <p><i>Soit</i> La demande est acceptable et on peut accepter la modification</p> <p><i>Ou</i> La demande <u>n'est pas</u> acceptable pour les raisons suivantes</p> <p><i>Ou</i> La décision d'accepter la demande est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 11.4).</p> |
| <p><i>Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:</i></p> <p>Nom et prénom (en lettres capitales):</p> <p>Signature</p> <p>Date</p>   |
| <p><i>Commentaires/raisons additionnels:</i></p> <p><i>[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]</i></p>  |

## Check-list 5.5 : Evaluer un Certificat de Produits Pharmaceutiques modèle OMS

### Notes

- Evaluer un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS peut être demandé dans de nombreuses situations: cette Check-list s'applique à tous ces cas. Le contexte de l'évaluation peut par exemple être une demande pour AMM, une modification, un renouvellement périodique ou une mise à jour sur la sécurité du produit, ou bien parce que des questions se sont posées sur le site de fabrication.

|  |  |
|--|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |  |
| Date de la demande                         |  |
| Demandeur                                  |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |  |
| Nom commercial                             |  |
| concentration(s) par forme pharmaceutique  |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)                 |  |
| Conditionnement (y compris quantité)       |  |

### Etapas de l'évaluation

| Etape |   |
|-------|---|
| 1     | <p>Le Certificat modèle OMS provient-il d'une ARP membre du schéma de certification ?</p> <p>Vérifier éventuellement à partir du site OMS suivant :<br/><a href="http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/contacts/en/index.html">http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/contacts/en/index.html</a></p> <p><b>Satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/>                            <b>Pas satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/></p> <p><b>Notes :</b></p>   |
| 2     | <p>Le Certificat modèle OMS provient-il d'une ARP acceptable ?</p> <p><b>Satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/>                            <b>Pas satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/></p> <p><b>Notes :</b></p>  |
| 3     | <p>Le certificat contient-il toutes les informations demandées par les lignes directrices de l'OMS.</p> <p>Si certaines informations ne sont pas fournies, le certificat n'est pas recevable. Cependant l'évaluateur doit utiliser sa capacité de jugement dans chaque cas. Ainsi, si le même produit est déjà <u>enregistré</u>, mais <u>pas commercialisé</u> dans le pays d'exportation [question 1.3], il faut vérifier si le demandeur a donné une raison valable pour le justifier (ce peut être le manque de viabilité financière dans ce pays-là)</p> <p><b>Satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/>                            <b>Pas satisfaisant</b>            <input type="checkbox"/></p> <p><b>Notes :</b></p> |



*[Indiquer votre choix]*

*Soit* Le certificat de produit pharmaceutique est acceptable

*Ou* Le certificat de produit pharmaceutique n'est pas acceptable pour évaluation pour les raisons suivantes

*Ou* La décision d'accepter le certificat de produit pharmaceutique est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 11.4).

**[ATTENTION: Si le CPP est encours d'évaluation d'une autre demande plus importante, par exemple pour une modification, il est préférable de rassembler toutes les questions dans une seule lettre concernant toute la modification.]**

*Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:*

Nom et prénom (en lettres capitales):

Date, Signature

*Commentaires/raisons additionnels:*

*[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]*

**Check-list 5.6 : Evaluer l'information sur le produit**

Notes

IP= Information sur le produit (et toute information du patient et/ou de la notice)

- *Evaluer l'information du produit peut s'avérer nécessaire dans de nombreuses situations et cette Check-list s'applique dans tous les cas. Le contexte de l'évaluation peut par exemple être une demande pour une AMM, une modification, un renouvellement périodique ou une mise à jour sur la sécurité du produit, ou bien parce que des questions se sont posées sur l'information du produit provenant de personnels de la santé.*
- *L'évaluation de l'information du produit doit être conduite par un cadre expérimenté ou en le consultant. L'opinion d'un comité d'expert sera utile pour les cas difficiles ou litigieux.*

|  |  |
|--|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |  |
| Date de la demande                         |  |
| Demandeur                                  |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |  |
| Nom commercial                             |  |
| concentration(s) par forme pharmaceutique  |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)                 |  |
| Conditionnement (y compris quantité)       |  |
| Numéro d'enregistrement courant            |  |

**Etapas de l'évaluation**

| Etapas |   |
|--------|---|
| 1      | L'information du produit concerne-t-elle bien le produit objet de la demande ? Comparez les principes actifs, les formes pharmaceutiques, les concentrations, les noms commerciaux et tout élément de la description du produit (comme la couleur, la forme du comprimé, etc.) et le conditionnement.   |
| 2      | 2.1 Vérifiez l'existence d'une monographie pertinente publiée par l'OMS concernant la prescription de ce médicament.<br>2.2 Vérifiez s'il y a une mise à jour notamment en terme de sécurité comme définie par CIOMS (Voir référence).  |
| 3      | Si la demande est pour une modification ou un renouvellement, comparez l'information sur le produit avec celle déjà approuvée. Les seules différences acceptables sont <u>soit</u> celles qui sont l'objet de cette demande <u>soit</u> des mises à jour sur la sécurité du médicament comme définies par le CIOMS. Toute autre différence doit être considérée comme une modification non autorisée. |
| 4      | Evaluez l'information du produit proposée en respectant les lignes directrices, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les Critères éthiques de la promotion des médicaments de l'OMS, et</li> <li>➤ Toute monographie pertinente publiée par OMS, et</li> <li>➤ Toutes lignes directrices thérapeutiques pertinentes émises en interne et votre jugement professionnel.</li> </ul>     |

|   |  |
|---|--|
|   | Vérifiez que les mentions apposées sur les articles de conditionnement imprimés sont cohérentes avec l'information du produit, y compris les indications, les contre-indications, les doses à prescrire, etc.<br>Vérifiez que les articles de conditionnement imprimés et l'information du patient et la notice sont écrits dans un vocabulaire qui peut être compris par les patients et le personnel de soins. |
| 5 | Vérifiez que la péremption et les conditions de stockage indiquées dans l'information du produit sont autorisées ou recommandées par votre ARP. Normalement l'opinion de votre ARP sur la péremption et les conditions de stockage doit être basée sur les données de stabilité du produit.  |
| 6 | Si l'évaluateur pense que l'information du produit est déficiente, il est nécessaire d'écrire au demandeur pour obtenir les modifications. Dans certains cas l'ARP s'adressera au demandeur en lui demandant de proposer lui-même les modifications de texte à envisager. L'ARP doit toujours s'attacher à donner les raisons des modifications souhaitées.  |

### Décision

*[Indiquer votre choix]*

*Soit* L'information sur le produit est acceptable

*Ou* L'information sur le produit n'est pas acceptable pour les raisons suivantes

*Ou* La décision d'accepter l'information sur le produit est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur. (Lettre type 3).

**[ATTENTION: Si l'information sur le produit est en cours d'évaluation d'une autre demande plus importante, par exemple pour une modification, il est préférable de rassembler toutes les questions dans une seule lettre concernant toute la modification.]**

*Nom de la personne responsable de la vérification de l'acceptabilité:*

Nom et prénom (en lettres capitales)

Signature

Date

*Commentaires/raisons additionnels :*

*[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur]*

### Check-list 5.7 : Evaluer l'interchangeabilité

Note : L'évaluation de l'interchangeabilité peut s'avérer nécessaire dans de nombreuses situations et cette Check-list s'applique dans tous les cas. Le contexte de l'évaluation peut par exemple être une demande pour une AMM, une modification, un renouvellement périodique.

|  |  |
|--|--|
| Numéro d'ordre (donné par l'ARP)           |  |
| Date de la demande                         |  |
| Demandeur                                  |  |
| Nom approuvé du (des) principe(s) actif(s) |  |
| Nom commercial                             |  |
| Concentration(s) par forme pharmaceutique  |  |
| Forme(s) pharmaceutique(s)                 |  |
| Conditionnement (y compris quantité)       |  |

#### Etapas de l'évaluation

| Etapas |   |
|--------|---|
| 1      | Déterminez s'il n'y a pas d'autres produits sur le marché qui serait interchangeable avec celui-ci.   |
| 2      | Identifiez un produit de comparaison valable<br>Si le demandeur a choisi un autre médicament de comparaison, décidez si cette proposition est recevable. [ATTENTION: il peut y avoir plus d'un médicament de comparaison valable selon les termes des lignes directrices de l'OMS, et par conséquent il est possible que le demandeur ait choisi une solution alternative valable.]   |
| 3      | Considérez les éléments d'interchangeabilité comme défini par l'OMS. [La qualité et la stabilité seront envisagées à un autre moment du processus d'évaluation.] <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Excipients différents</li> <li>▪ Equivalence thérapeutique</li> <li>▪ Information sur le produit et les articles de conditionnement imprimés</li> </ul> Si l'évaluateur juge que le nouveau produit n'est pas interchangeable avec un produit de comparaison valable, l'ARP devra apprécier si il convient ou non de ne pas enregistrer le nouveau produit. |
| 4      | Finalisez le rapport d'évaluation de l'interchangeabilité.  |

## Décision

[Indiquer votre choix]

- Soit On peut considérer l'interchangeabilité du produit avec  
[nom du Produit] .....  
.....  
Qui est un médicament de comparaison valable.
- Soit Le produit ne paraît pas interchangeable avec un médicament de comparaison valable
- Soit La décision d'interchangeabilité avec un médicament de comparaison valable est suspendue dans l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre ci-jointe (LM 3 - Annexe 7).

[ATTENTION: si l'interchangeabilité est en cours d'évaluation comme un élément d'une demande plus importante, par exemple une modification, normalement on préfère rassembler toutes les questions dans une seule lettre relative entièrement à la modification.]

*Evaluateur:*

Nom (en capitales d'imprimerie)

Signature

Date

*Commentaires/raisons additionnels et recommandations :*

[Il n'est pas nécessaire de répéter les questions posées dans la lettre au demandeur ou dans le rapport d'évaluation. Indiquez « voir la (lettre au demandeur) ou (le rapport d'évaluation) selon le cas]

## Annexe 6 : Tableaux

**Tableau 6.1 : Raisons justifiant les demandes d'information selon le modèle de format de demande**

| <i>Texte</i>   | <i>Pourquoi rechercher l'information et d'autres notes</i>   |
|--|--|
| Type de demande <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nouvelle AMM de médicament</li> <li>• Renouvellement d'une AMM existante</li> <li>• Modification d'une AMM existante</li> </ul> | Si la demande concerne un renouvellement ou une modification, vérifiez que le produit est bien enregistré régulièrement ou temporairement. Sinon, jugez s'il faut appliquer une sanction. Des amendes légères sont appropriées si la demande est volontaire de la part du demandeur (sinon elles tendront à décourager de telles initiatives futures).   |
| Identité du produit  | Vérifiez que le produit est bien identifié.  |
| Demandeur  | Il est habituel d'exiger que la personne qui demande l'enregistrement réside dans le pays qui émet l'AMM.<br>Par « personne » on entend une personne morale, une entreprise, une corporation, un partenariat, tout dépend de la législation de votre pays. Quel que soit le système, cette « personne » doit : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantir que le produit fourni dans le pays correspond à celui décrit dans l'AMM, et</li> <li>• Etre régie par les lois du pays de sorte qu'en cas de défaillance elle puisse être poursuivie.</li> <li>• Au moment de la demande pour une nouvelle AMM, certaines ARP acceptent qu'elle soit faite par un étranger à condition que l'AMM soit décernée à une personne locale. Cependant, selon la réglementation, cette possibilité peut compromettre la valeur de l'attestation émise <i>par une personne responsable de l'entreprise du demandeur</i> - voir plus bas.</li> </ul> |
| Personne à contacter dans l'entreprise du demandeur  | Cette information facilite la communication entre l'ARP et l'entreprise sans être essentielle pour la demande. Si elle n'a pas été fournie, il sera toujours possible de l'obtenir plus tard en téléphonant au demandeur.  |
| Certifié par une personne responsable dans l'entreprise du demandeur   | Une fois le produit enregistré, le demandeur sera tenu responsable de tout manque de conformité avec l'information fournie lors de la demande. Demander la signature d'une « personne responsable dans l'entreprise du demandeur » garantit que les informations ont été vérifiées. Il ne sera alors pas possible à l'entreprise plus tard de prétendre ne pas avoir compris que les données s'appliquent à tous les lots en permanence. Souvent la législation prévoit que la personne est personnellement responsable pour l'exactitude des déclarations qu'elle a signées.<br><br>L'ARP qui évalue s'assurera que la personne qui signe le certificat a une position suffisamment élevée dans l'entreprise pour pouvoir prendre de tels engagements.  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Si le demandeur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Soit répond « non » à l'un des points notés 1 à 15,</li> <li>▪ Soit omet une ou plusieurs des garanties de la liste,</li> <li>▪ Soit ne fournit pas l'information demandée à la question 11, alors la certification n'est normalement pas acceptable. Cependant, si le demandeur fournit des raisons, ces dernières doivent être évaluées avec soin au niveau de leur effet possible sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. L'ARP décide alors si ces raisons sont satisfaisantes.</li> </ul>   |
| <p>Certificats de modèle OMS joints à la demande</p> | <p>Ces certificats confirment que le site en question respecte les normes BPF. De plus, ils indiquent si le produit est commercialisé dans le pays de fabrication. Dans ce cas, l'ARP du pays d'exportation a évalué la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit à sa propre satisfaction, et l'information sur le produit sera jointe.</p> <p>On trouvera des conseils supplémentaires dans la check-list 5.5 (Annexe 5).</p> <p>Voir aussi Annexe 4, la Figure 4.1 quand le certificat modèle OMS n'est pas satisfaisant, et également la Figure 4.2 lorsqu'il y a plus d'un site de fabrication.</p>  |
| <p>Propriétés des principes actifs</p>               | <p>L'information sur les propriétés chimiques et physicochimiques des principes actifs est une information essentielle pour l'ARP. C'est particulièrement important au sujet du laboratoire de contrôle de la qualité de savoir si l'ARP possède le sien ou si elle sous-traite ailleurs. Par exemple cette information fournit la base pour:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faire confirmer par le laboratoire l'identité des lots de matières premières (et aider à détecter les lots contrefaits),</li> <li>▪ Modifier les méthodes d'essais quand c'est nécessaire (par exemple quand un solvant HPLC particulier n'est pas disponible)</li> <li>▪ Interpréter des résultats inhabituels (par exemple dans le cas de lots défectueux ou d'impuretés inhabituelles), des circonstances où le produit fini peut être instable (et donc les études de stabilité du produit sont-elles appropriées)</li> <li>▪ S'assurer que le produit actif passera bien les membranes physiologiques.</li> </ul> <p>L'information sur la solubilité dans l'eau est un facteur clé pour décider si des vérifications de la taille des particules de la matière première sont nécessaires.</p> <p>S'il existe des formes polymorphes, il peut être nécessaire de prévoir une vérification de routine lors du contrôle de la qualité des matières premières.</p> <p>L'information sur la solubilité dans des solvants autres que l'eau et sur le coefficient de séparation est souhaitable sans être essentielle, notamment pour les produits multisources.</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Certains des spectres mentionnés peuvent ne pas être essentiels pour les produits multisources si la demande n'en emploie pas.</p>   |
| <p>Sites de fabrication des matières premières</p>                | <p>L'ARP a besoin de cette information de pouvoir engager une action si on vient à apprendre qu'un site particulier connaît des problèmes. Par exemple une autre ARP vient à signaler qu'elle a arrêté ou modifié l'autorisation de fabriquer pour ce site.</p> <p>On peut autoriser les demandeurs à enregistrer plus d'un site de fabrication de leur matière première (pour autant que chaque site soit certifié BPF) car cela permettra de pouvoir continuer à fournir si l'un des sites ne le peut. Les matières premières de différents sites de fabrication doivent avoir un profil des impuretés acceptable et des propriétés physicochimiques semblables pour garantir la continuité de la qualité du produit.</p> <p>Si l'un des sites de fabrication proposé n'est pas satisfaisant, où si l'obtention du certificat BPF prend du temps, l'enregistrement du produit fini peut se faire avec un seul site en attendant. On ajoutera des sites supplémentaires plus tard par le biais d'une demande pour modification.</p>  |
| <p>Voie(s) de synthèse des matières premières pharmaceutiques</p> | <p>L'information sur les voies de synthèse, ainsi que sur la stabilité, permettent à un chimiste organicien de prévoir les impuretés qu'on pourrait trouver dans les matières premières et donc celles à contrôler dans les lots en fabrication. Cette information, accompagnée des résultats des tests d'impuretés dans les lots fabriqués par cette voie de synthèse dans un site donné, permet de définir les impuretés à contrôler en routine pour cette matière première. La méthodologie à suivre pour contrôler les impuretés varie selon leur nature chimique.</p> <p>Les impuretés peuvent être:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Des sous-produits de fabrication (des produits inattendus par cette synthèse)</li> <li>▪ Des solvants, des réactifs, des catalyseurs</li> <li>▪ Des produits de démarrage et des intermédiaires de la synthèse</li> <li>▪ Des produits de dégradation des matières premières.</li> </ul> <p>S'il est disponible, un Certificat européen de Conformité est très utile. Il confirme que des experts indépendants du Secrétariat de la pharmacopée européenne ont évalué les données et ont accepté les méthodes et les limites des tests de la monographie de la Pharmacopée européenne (complétés de tests et de limites supplémentaires si nécessaire) utilisés pour vérifier l'origine précise et la voie de synthèse des matières premières. ATTENTION: le rapport A et les annexes doivent être joints au certificat. La validité et la version du certificat sont vérifiables sur le site de DEQM à l'adresse suivante <a href="http://www.edqm.eu/site/statut_juridique_amp-contexte-1017.html">www.edqm.eu/site/statut_juridique_amp-contexte-1017.html</a> à « certification-statut juridique et contexte-base de données ». Il est tout à fait acceptable de fournir les informations sur la synthèse,</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>les spécifications et les tests de stabilité des matières premières, dans un document à part appelé Drug Master File. Dans ce cas, le DMF peut être référencé dans d'autres demandes pour enregistrements.</p> <p>Voir aussi la discussion dans Impuretés dans les matières premières.</p>  |
| Spécifications des matières premières     | <p>Voir les discussions au début de Tests et limites du contrôle de la qualité.</p> <p>Des matières premières de qualité sont essentielles pour garantir la qualité du produit fini; elles font partie du système de la qualité totale.</p> <p>Les méthodes de tests doivent être validées pour garantir que les résultats obtenus sont valables.</p> <p>Les limites des impuretés doivent:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Être cohérentes avec les informations fournies sur la synthèse des matières premières pharmaceutiques, et</li><li>▪ Être compatibles avec les limites des impuretés dans le produit fini. Ainsi, si la limite d'une impureté X dans les matières premières est de 0,15%, alors elle ne pourra pas dépasser 0,15% dans le produit fini, et</li><li>▪ Être acceptables sur le plan toxicologique.</li></ul> <p>Il peut être nécessaire d'avoir une limite de la taille des particules de la matière première, par exemple si le produit actif a une faible solubilité dans l'eau et que le produit final est une forme sèche ou pour suspension.</p> <p>Quand une matière première fait l'objet d'une monographie dans la pharmacopée, ses spécifications doivent au minimum être cohérentes avec celles de la monographie, et avec les conditions des monographies générales et des chapitres de cette pharmacopée.</p> |
| Tests de stabilité des matières premières | <p>Les informations sur la stabilité des matières premières servent de guide pour prévoir les problèmes de stabilité que le produit fini pourrait connaître. Elles facilitent donc l'interprétation des données de la stabilité du produit fini. Ainsi, on peut trouver dans le produit fini des produits de dégradation des matières premières : il faut donc les vérifier dans les études de stabilité.</p> <p>La période de ré-analyse des principes actifs dépend des résultats des études de stabilité dans les conditions de stockage rencontrées dans les conditionnements proposés.</p> <p>Les études sur les principes actifs doivent établir les caractéristiques de stabilité inhérentes de la molécule, en particulier les voies des produits de dégradation, l'identité des produits de dégradation formés en quantités significatives, et la</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>valeur des procédures analytiques proposées pour quantifier à la fois la quantité du produit et de ceux de dégradation.</p> <p>La conduite des études de stabilité dépend du produit lui-même, elle doit néanmoins inclure les effets d'une température élevée, la sensibilité à l'humidité ou à l'oxydation, et les effets de la lumière. L'influence du pH peut s'avérer importante quand le produit fini est en solution aqueuse ou en suspension; dans ce cas-ci, par action sur la fraction du produit qui se trouve dissoute, bien qu'elle soit faible.</p> <p>Il ne faut pas s'attendre à avoir la même cinétique de dégradation du principe actif que pour les réactions qui se produisent dans le produit fini. Il faut donc être prudent lorsqu'on établit la durée de vie sur ces informations.</p>   |
| <p>Développement pharmaceutique et études de pré formulation</p> | <p>Les demandes doivent inclure les résultats des études de pré formulation ou une revue de la littérature sur ce sujet. En général cette partie de la demande est une combinaison de données originales et de la littérature.</p> <p>Les études de pré formulation incluent systématiquement des études sur les principes actifs et les pilotes de formulation du produit fini. Elles comprennent des études:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Des propriétés physicochimiques des principes actifs,</li> <li>▪ De la stabilité chimique et physicochimique des principes actifs,</li> <li>▪ Du profil des impuretés des principes actifs et de la variation d'un lot à l'autre,</li> <li>▪ De la compatibilité chimique et physicochimique des excipients potentiels des principes actifs, et avec d'autres principes actifs si nécessaire,</li> <li>▪ Du taux de dissolution des formulations pilotes,</li> <li>▪ De la stabilité des formulations pilotes dans des conditions accélérées et pour les conditions de stockage extrêmes.</li> </ul> <p>Des études de pré formulation et une sérieuse revue de la littérature peuvent souvent améliorer la qualité du produit final en prévoyant les réactions chimiques et physicochimiques entre les principes actifs d'une combinaison à dose fixe et les excipients.</p> <p>Ceci permet de ne pas perdre du temps à développer des formulations peu satisfaisantes sur le plan de la qualité, tout particulièrement en termes de stabilité. Des interactions entre les principes actifs qui peuvent influencer la biodisponibilité peuvent être étudiées in vitro ainsi que par une revue de la littérature parfois, par exemple au sujet des profils des métabolites des deux principes actifs.</p> <p>Dans les études de pré formulation on doit avoir des tests de dissolution (de préférence multipoints dans des milieux différents)</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>pour comparer les propriétés de libération des produits multisources à celles du produit de comparaison.</p> <p>Si les données de pré formulation et une sérieuse revue de la littérature ont été conduites, il y a de grandes chances que le produit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aura les spécifications voulues, tant pour les essais que pour les taux de dissolution et les impuretés,</li><li>▪ Sera constant d'un lot à l'autre,</li><li>▪ Aura la stabilité chimique et physique optimale,</li><li>▪ Pourra être fabriqué au meilleur coût en regard de sa qualité,</li><li>▪ Sera acceptable en stabilité et en bioéquivalence,</li><li>▪ Sera d'un goût acceptable par le patient dans la mesure du possible.</li></ul> <p>Si le fabricant n'arrive pas à réaliser de telles études ou qu'il donne des données de la littérature, et qu'en conséquence il développe un produit de mauvaise qualité, il est tenté de poursuivre avec cette formulation plutôt que de perdre du temps et du terrain sur le plan commercial. Il est par conséquent de l'intérêt des ARP de demander les résultats des études de pré formulation lors des demandes pour l'enregistrement des produits, y compris les combinaisons à doses fixes.</p> |
| <p>Détails de la description et de la validation des procédures de fabrication du produit fini</p> | <p>Fournir une description détaillée des méthodes de fabrication du produit fini sous la forme d'une procédure de fabrication d'un lot ainsi que la validation des moments critiques du processus, garantit que le fabricant:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ A préparé des instructions de fabrication suffisamment détaillées pour leur permettre d'être reproductibles d'un lot à l'autre, et</li><li>▪ A validé les moments critiques de la fabrication.</li></ul> <p>De plus, définir en détails les procédures de fabrication veut aussi dire qu'un lot fabriqué par une autre procédure ne peut pas légalement être fourni.</p> <p>On doit avoir des procédures spécifiques pour chaque concentration et chaque formulation du produit, mais pas pour des conditionnements différents à moins qu'une raison particulière n'y oblige. Les instructions de fabrication d'un lot doivent être identiques d'un site à l'autre, à moins que le fabricant ne puisse le justifier.</p> <p>Les procédures de fabrication doivent être validées. Voir les lignes directrices de l'OMS sur les BPF.</p>  |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p>La procédure de validation comprend les étapes suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'identification des étapes critiques de la fabrication : il s'agit des étapes de la fabrication qui, si elles sont mal conduites, peuvent rendre le lot non-conforme (normalement les résultats montrent que ce lot sort des tests acceptables ou qu'il a une durée de vie plus courte que prévue),</li> <li>▪ L'identification des paramètres à contrôler lors des étapes critiques de la fabrication comme les durées, la température, la vitesse de mélange, la vitesse de séchage, etc.,</li> <li>▪ La définition des valeurs optimales numériques de chaque paramètre identifié,</li> <li>▪ De nombreuses lignes directrices sont disponibles internationalement utiles pour valider un processus de fabrication.</li> </ul>   |
| Formulation                          | <p>Avoir connaissance de la formulation est essentiel pour entreprendre l'activité réglementaire. Par exemple, le fait de connaître les excipients utilisés facilite les activités suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interpréter les effets indésirables,</li> <li>▪ Adapter les procédures d'analyse, et</li> <li>▪ Comprendre l'instabilité.</li> </ul> <p>Si on n'a pas approuvé la formulation, il n'y a pas de raisons de refuser un produit formulé différemment. Une fabrication différente demande de nouvelles études de stabilité, sur la sécurité des excipients et sans doute différentes méthodes d'analyse en contrôle de la qualité. On peut avoir une apparence différente (autre couleur) et un poids différent.</p> <p>Lors de leurs inspections les inspecteurs BPF doivent vérifier que les procédures sont bien suivies pendant la fabrication. Par conséquent l'ARP doit connaître la formulation.</p> <p>On ne doit autoriser que les colorants listés par l'Union Européenne dans la « Liste des colorants alimentaires autorisés », par la FDA américaine dans « Inactive ingredients guide » (Guide des excipients), ou par le Japon dans « Japanese Pharmaceutical Excipients ».</p> <p>On ne doit accepter que les excipients reconnus sûrs pour la voie d'administration recommandée. (Voir références sur le sujet).</p> <p>On doit obtenir une déclaration de la raison de la présence de chaque excipient. L'emploi d'excipients sans intérêt est à décourager parce qu'ils augmentent le risque de réactions secondaires idiosyncrasiques sans intérêt.</p> |
| Sites de fabrication du produit fini | <p>Cette information est nécessaire à l'ARP qui pourra engager une action à l'encontre du site de fabrication si un problème apparaît. Ainsi une autre ARP peut informer avoir suspendu ou modifié l'autorisation de fabriquer du site.</p>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Les demandeurs doivent pouvoir enregistrer plus d'un site de fabrication pour un produit fini (pour autant qu'ils sont tous acceptables) parce que cela garantit la continuité de la fourniture au cas où l'un des sites ne pourrait continuer à fabriquer.</p> <p>Si un site de fabrication n'est pas acceptable, où s'il y a un délai pour obtenir son certificat BPF, on peut approuver l'enregistrement du produit fini avec un seul site de fabrication à titre intérimaire. Plus tard on pourra ajouter d'autres sites en présentant une demande pour une modification.</p>  |
| <p>Spécifications des excipients</p>                                 | <p>Par cette information, on s'assure que le produit est fabriqué avec des ingrédients de qualité. La qualité des excipients est partie prenante de la qualité du produit fini.</p> <p>Il est recommandé de vérifier que les excipients sont conformes à la dernière édition de la pharmacopée (EP, JP ou USP), et que chaque lot obtenu par un intermédiaire et non de son fabricant, soit testé intégralement par le fabricant du produit fini avant emploi. Les nouveaux excipients seront évalués en application des dispositions déjà exposées ci-dessus.</p>  |
| <p>Spécifications du produit fini</p>                                | <p>On a besoin de cette information pour plusieurs raisons :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour vérifier qu'il existe des tests et limites applicables au produit. En l'absence de spécifications approuvées, on manque de base pour rejeter des lots de mauvaise qualité ou pour garantir la reproductibilité d'un lot à l'autre.</li> <li>▪ Pour permettre les contrôles du produit fini en laboratoire. Pour cette raison, il faut obtenir les méthodes complètes de test dans toutes les demandes ainsi que pour le renouvellement de l'enregistrement.</li> <li>▪ Pour pouvoir comparer les limites des taux de libération avec les résultats du contrôle de la qualité pour les lots utilisés dans les études de biodisponibilité.</li> </ul> <p>Voir aussi les commentaires sur Tests des ingrédients dans les produits finis, Tests des impuretés dans le produit fini et Tests du produit fini.</p> |
| <p>Conditionnement / systèmes de fermeture et autres accessoires</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La définition du conditionnement et du système de fermeture est un élément important pour établir la stabilité du produit. Par conséquent il est important de définir le conditionnement et la fermeture proposée pour la vente et les études de stabilité.</li> </ul> <p>Par exemple un comprimé peut être stable en blister peu perméable à l'humidité (cas du PVC/PVDC) pendant deux ans à une température inférieure à 30°C, mais instable en blister PVC (fortement perméable à l'humidité).</p> <p>La nature de tout élément en plastique au contact du produit doit être révélée, et doit protéger comme le suggère les études de stabilité. La densité des plastiques doit être indiquée car elle affecte la perméabilité à l'humidité et à l'oxygène.</p>   |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>Pour les liquides, on doit avoir utilisé les mêmes matériaux que dans les études de stabilité de façon à permettre de détecter toute interaction entre la formulation et le conditionnement. Les interactions entre le produit et le conditionnement, ou la fermeture, sont plus vraisemblables dans le cas des liquides que pour les formes sèches à cause du contact plus intime. Les interactions peuvent être chimiques (oxydation catalytique de métaux lourds du matériau du conditionnement) ou physicochimiques (adsorption de produit actif à la surface du conditionnement ou migration de composants du conditionnement dans la solution).</p> <p>Les conditionnements doivent être conformes aux monographies de la pharmacopée (Pharmacopée européenne, United States Pharmacopeia) pour les tests chimiques et biologiques de sécurité des plastiques, notamment quand le produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ est injectable, ou</li> <li>▪ peut entrer en contact avec une peau blessée (cas des solutions d'irrigation, des crèmes appliquées sur des brûlures), ou</li> <li>▪ peut entrer en contact avec des membranes muqueuses (cas des produits ophtalmiques, vaginaux, etc.).</li> </ul> |
| Tests de stabilité du produit fini   | <p>Les résultats des tests de stabilité sont la base pour définir la durée de vie et les conditions de stockage du produit dans son conditionnement et son système de fermeture destinés à la vente.</p> <p>Voir les Lignes directrices OMS sur les essais de stabilités (voir référence)</p> <p>Un programme d'étude de la stabilité plus court est acceptable dans certains cas. Même si les principes ont été écrits en pensant aux produits contenant de nouveaux principes actifs, ils s'appliquent à toutes les études de stabilité de produits déjà bien établis.</p>  |
| Articles de conditionnement imprimés | <p>Les articles de conditionnement imprimés doivent être approuvés par l'ARP pour éviter de voir des étiquetages non autorisés.</p> <p>Vérifiez que toutes les informations demandées sont inscrites sur l'étiquette. Dans certains cas, on pourra avoir d'autres informations, comme « diluer avant emploi » pour la dobutamine injectable.</p> <p>Le texte doit normalement être dans la langue du pays d'enregistrement. Des exceptions peuvent être envisagées quand la viabilité financière est marginale, par exemple quand la population cible est petite.</p> <p>Utiliser une autre langue peut être accepté si le produit n'est utilisé que par le personnel médical, pharmaceutique ou infirmier (cas des hôpitaux) et quand on peut s'attendre à ce que ce personnel</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | comprenne d'autres langues comme l'Allemand dans les Balkans, ou le Français dans les anciens territoires français.   |
| Résumé des propriétés pharmacologiques, toxicologiques et de l'efficacité du produit | <p>Il s'agit là d'informations importantes pour l'ARP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour décider de l'acceptabilité de l'information sur le produit</li> <li>• Pour traiter des éventuelles réactions secondaires après la commercialisation du produit</li> <li>• Pour former les praticiens sur l'usage rationnel du médicament</li> </ul>  |
| Interchangeabilité   | <p>Les raisons pour établir l'interchangeabilité des produits sur un marché donné sont discutées dans le manuel de 1999. Voir aussi de l'OMS: Produits pharmaceutiques multisources (génériques): Requirements to establish interchangeability qu'on trouvera dans les références.</p> <p>Parmi ces raisons on trouve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la garantie que les profils d'efficacité et de sécurité réalisés pour le produit déjà commercialisé s'appliquent aussi au nouveau produit.</li> <li>▪ la possibilité aux patients de substituer des marques tout en gardant l'espoir d'avoir les mêmes résultats. Ce qui est particulièrement important pour les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit et ayant une courbe de réponse à la dose raide, et pour lesquels la toxicité est associée à des taux plasmatiques élevés. L'efficacité des produits dont la biodisponibilité est faible peut être diminuée ou inadéquate, pouvant mettre en jeu la vie du patient comme dans le cas des antimicrobiens.</li> </ul> <p>▪</p> <p>Des produits ne peuvent considérés interchangeables si aucun des deux n'est de qualité.</p> <p>Le Chapitre 4.8.1. qui donne des indications sur la façon de déterminer le produit de comparaison pour les études de bioéquivalence.</p> |
| Information sur le produit, notice   | <p>L'information sur le produit est un document clé de la procédure réglementaire. C'est le moyen qui permet à l'ARP d'approuver les conditions d'utilisation indiquées par l'entreprise, y compris les indications, la population cible, les contre-indications, les avertissements, etc., en s'appuyant sur les informations sur l'efficacité et la sécurité. Elle définit ce que l'entreprise pourra dire pour la promotion du produit, et dans une large mesure, elle définit comment le produit sera utilisé en pratique clinique. C'est le moyen de communication entre l'entreprise pharmaceutique et les professionnels de la santé, notamment les prescripteurs : ce doit être un document disponible au public.</p> <p>L'information sur des produits interchangeables doit être cohérente. Par conséquent l'ARP doit avoir accès à cette information avant de l'enregistrer.</p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Toute publicité ou promotion du produit doit être cohérente avec l'information autorisée. Par conséquent l'ARP doit posséder une information autorisée lui permettant de contrôler la publicité et la promotion.</p> <p>Le document type d'Information sur le produit de l'OMS indique les éléments que devrait contenir l'information sur le produit. L'information sur le produit doit aussi être cohérente avec le résumé des propriétés pharmacologiques, toxicologiques et d'efficacité.</p> <p>Toute information du patient, ou notice (destinée au personnel de santé ou au patient) doit être cohérente avec le résumé des propriétés pharmacologiques, toxicologiques et d'efficacité, et avec l'information sur le produit approuvée.</p>   |
| <p>Justification des différences du produit dans le, ou les, pays émetteur de certificats modèles OMS</p> | <p>Cette information doit être considérée à sa juste valeur dans tous les cas. Pour finir, la signification des différences doit être évaluée en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit fini. La quantité et le type d'information à obtenir est évalué en fonction de l'expérience et du professionnalisme de l'examineur, tout en tenant compte aussi de l'importance du changement. Voici quelques exemples.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les différences dans la formulation et la méthode de fabrication doivent être évaluées en considérant les effets possibles sur les propriétés chimiques, physicochimiques, microbiologiques et biopharmaceutiques du produit fini. Il est important d'évaluer les conséquences potentielles sur la stabilité, la qualité microbiologique et la biodisponibilité (comme l'aire sous la courbe, la Cmax et le tmax).</li> <li>▪ Par exemple si on a omis une protection antimicrobienne, l'efficacité de la protection utilisée sera-t-elle la même au début et à la fin de la durée de vie ?</li> <li>▪ Les différences sur les articles de conditionnement imprimés ne devraient pas être justifiées pour autant que l'étiquette proposée contient toute l'information prévue. Un nom commercial différent doit être considéré selon les lignes directrices de l'OMS.</li> <li>▪ Les différences sur l'information sur le produit doivent être considérées en tenant compte de la façon dont le produit sera utilisé par les professionnels de la santé dans le pays d'enregistrement.</li> <li>▪ Car si des différences existent entre la notice et l'information sur le produit, comment les professionnels de la santé et les patients les comprendront-ils, et comment les suivront-ils ?</li> </ul> |

**Tableau 6.2 : Différences entre (1) évaluer une demande pour une modification et (2) évaluer une demande pour une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement**

| <i>Différence</i>  | <i>Raison</i>   |
|--|---|
| L'étape d'acceptation lors du traitement d'une demande pour une modification d'une AMM existante peut être simplifiée voire supprimer par certaines ARP.         | <p>Les demandes pour une modification doivent être traitées rapidement. Si l'ARP a des questions, elle peut les communiquer au demandeur dans une lettre qui suivra l'évaluation.</p> <p>Les demandes pour modification sont en général plus courtes et comprennent moins d'informations ou de données ce qui peut justifier de ne pas avoir besoin de passer par une étape d'acceptation.</p>  |
| Les demandes pour une modification sont normalement beaucoup plus courtes que celles pour une AMM ou pour un renouvellement périodique.                          | Les demandes pour modifications (et leurs traitements donc) ne portent que sur ce qui constitue le changement qui est l'objet de la demande.  |
| Il n'est pas obligatoire de faire appel à un comité d'experts.   | <p>Les modifications sont des modifications d'une AMM existante de sorte que les décisions à prendre sont moins compliquées.</p> <p>Il peut y avoir des exceptions, par exemple quand le changement proposé consiste en une modification majeure.</p>   |
| Le modèle de la lettre d'approbation d'une modification inclut une mention relative à la distribution concomitante du produit modifié et du produit non modifié. | <p>Ceci ne concerne pas les nouvelles AMM.</p> <p>Cela peut s'appliquer aux renouvellements si la demande mentionne un changement.</p> <p>Les raisons qui peuvent entraîner le rejet d'une distribution concomitante du produit ancien et nouveau peuvent être:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les produits anciens et nouveaux ne sont pas interchangeables,</li> <li>• Les informations des produits anciens et nouveaux sont significativement différentes.</li> </ul> |
| Le modèle de la lettre d'approbation pour une modification ne contient pas forcément les annexes 1, 2 et 3.  | Les informations dans les annexes 1, 2 et 3 peuvent ne pas avoir été modifiées. Mais, si elles <u>ont</u> changées, par exemple un changement du site de fabrication ou du conditionnement, tout ou partie des annexes doit être joint à la lettre d'approbation pour la modification.  |
| L'approbation d'une modification comprend moins de conditions générales.   | <p>La plupart des conditions générales de l'approbation sont couvertes par ceci (voir les différents modèles de lettre d'approbation ML 4, 5 et 6) « <i>aucun changement ne peut être fait sans autorisation préalable, sauf pour...</i> ».</p> <p>Selon le cas on peut ajouter des conditions supplémentaires.</p>   |

|   |   |
|---|---|
| Le modèle de lettre d'approbation pour une modification ne contient pas la date d'expiration de l'AMM.  | La modification est approuvée pour toujours.<br>La date d'expiration de l'AMM originale reste inchangée.  |
| Les modèles des lettres pour les modifications et les renouvellements donnent le nom du titulaire de la licence alors que le modèle de lettre pour l'AMM donne le nom du demandeur. | Dans le cas d'une demande initiale d'AMM, le titulaire n'existe pas encore et par conséquent les modèles de lettre ne peuvent s'adresser qu'au demandeur.<br>Pour une demande de modification ou pour le renouvellement d'une AMM existante, le titulaire de l'AMM en question est connu et par conséquent les courriers lui sont adressés. |



## Annexe 7 : Modèles de lettre

### Modèle de lettre 1 : Demande d'informations avant d'accepter une demande

Le directeur général  
 [Nom de l'entreprise]  
 [Adresse]  
 [Date]:

Numéro de la demande.....

Madame, Monsieur

En référence à la demande du [date de la demande] pour [une autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement périodique ou une modification] de:

Nom commercial .....  
 Nom générique D.C.I. ....  
 Concentration par unité .....  
 Forme pharmaceutique .....  
 Nom du demandeur .....

Nous sommes en train d'évaluer l'acceptabilité de cette demande et nous vous serions reconnaissants de bien vouloir répondre aux questions suivantes:

- 1 .....
- 2 .....
- 3 ..... etc.

Vous voudrez bien répondre avant la date suivante [indiquer la date]. Tout dépassement de cette date retardera le moment de la décision de l'acceptabilité de cette demande, ou, selon le cas, une décision sera prise en l'absence des éléments demandés.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]  
 [Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]

## Modèle de lettre 2 : Information d'un demandeur de l'acceptation de sa demande

Le directeur général

Numéro de la demande.....

[Nom de l'entreprise]

[Adresse]

[Date]:

Madame, Monsieur

Je fais référence à la demande du [date de la demande] pour une [autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement périodique] de:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Nom commercial          | ..... |
| Nom générique D.C.I.    | ..... |
| Concentration par unité | ..... |
| Forme pharmaceutique    | ..... |
| Nom du demandeur        | ..... |

Nous avons le plaisir de vous informer de l'acceptation de la demande référencée plus haut et que son évaluation est en cours de traitement. Nous pensons que ce traitement sera fini vers le [Indiquer la date approximative]. Ensuite votre demande sera transmise au comité des experts [Indiquer le nom du comité des experts] pour connaître son avis.

La date estimée d'achèvement de l'évaluation est donnée à titre indicatif. Nous ne pourrions être tenu responsables en cas de délai supplémentaire imprévu. Il se peut aussi que des étapes supplémentaires soient nécessaires pour achever le traitement de cette demande, impliquant des délais nouveaux.

Nous nous tenons à votre disposition pour toute information que vous souhaiteriez recevoir à la suite de cette lettre.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]

[Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]

---

**Modèle de lettre 3 : Demande d'informations pendant l'évaluation d'une demande**

Le directeur général

Numéro de la demande.....

*[Nom de l'entreprise]**[Adresse]**[Date]:*

Madame, Monsieur

Je fais référence à la demande du *[date de la demande]* pour une *[autorisation de mise sur le marché ou un renouvellement périodique]* de:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Nom commercial          | ..... |
| Nom générique D.C.I.    | ..... |
| Concentration par unité | ..... |
| Forme pharmaceutique    | ..... |
| Nom du demandeur        | ..... |

L'évaluation de la demande référencée plus haut est en cours. Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir répondre aux questions suivantes:

- 1 .....
- 2 .....
- 3 ..... etc.

Vous voudrez bien répondre avant la date suivante *[indiquer la date]*. Tout dépassement de cette date retardera le moment de la décision sur cette demande, ou, selon le cas, une décision sera prise en l'absence des éléments demandés.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

*[Nom]**[Signature]*

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI *[indiquer la loi en référence]*

#### Modèle de lettre 4 : Lettre de notification d'une autorisation de mise sur le marché

Ces modèles sont présentés à titre d'information et devront être adaptés en fonction de la réglementation nationale.

Le Directeur général  
[Nom de la compagnie]  
[Adresse]  
[Date] :

Madame/Monsieur

L'examen de la demande datée du [date de la demande] pour l'autorisation de mise sur le marché de :

Nom de la spécialité (nom commercial).....  
Dénomination(s) commune(s) approuvée(s) .....  
Dosage(s) par dose unitaire .....  
Forme pharmaceutique .....  
Nom du titulaire de l'AMM\* .....

[\*Doit être une personne ou une compagnie du pays dans lequel la mise sur le marché a été autorisée. Cette lettre doit normalement être adressée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché].

est terminé. L'autorisation par [nom de l'ARP] est accordée et soumise aux conditions indiquées dans cette lettre et ses annexes. Cette lettre et ses annexes constituent l'autorisation de mise sur le marché. Les détails de l'autorisation de mise sur le marché sont les suivants.

Numéro de l'AMM .....  
Date à partir de laquelle la mise sur le marché est autorisée.....  
Date d'expiration de l'AMM .....

En cas de doute sur le sens de cette lettre ou de ses annexes, contacter le signataire avant de mettre le produit sur le marché.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

[Nom] .....  
[Signature] .....  
PERSONNE AUTORISEE POUR [nom de l'ARP]  
.....

## AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Annexe 1

Produit : .....

Dénomination de la spécialité (nom commercial).....

Dénomination (s) commune(s) approuvé(s) .....

Dosage(s) par dose unitaire .....

Forme pharmaceutique .....

Nom du titulaire de l'AMM .....

Numéro de l'AMM .....

Date d'obtention de l'AMM .....

Date d'expiration de l'AMM .....

Les fabricants autorisés sont les suivants :

| Etapes de la production             | Nom du site | Adresse du site | Etapes de la fabrication       |
|-------------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|
| [Principe actif pharmaceutique I ]  |             |                 | Production                     |
| [Principe actif pharmaceutique II ] |             |                 | Production                     |
| Produit fini                        |             |                 | [Par exemple granulation]      |
|                                     |             |                 | [Par exemple stérilisation]    |
|                                     |             |                 | [Par exemple conditionnement]  |
|                                     |             |                 | [Par exemple contrôle qualité] |

Les conditions qui s'appliquent à cette autorisation sont les suivantes :

.....  
 .....  
 .....  
 .....

Conditions générales s'appliquant à tous produits :

- Le(s) produit(s) doivent être en tous points conformes aux informations fournies dans votre demande et tels que modifiés dans la correspondance ultérieure.
- Aucun changement concernant le produit ne peut être effectué sans autorisation préalable, à l'exception de ceux listés dans les lignes directrices de [nom de l'ARP] concernant les "Changements des aspects pharmaceutiques pouvant être effectués sans autorisation préalable".
- Les sites de fabrication approuvés sont ceux de l'annexe 1.
- La durée de validité approuvée est celle de l'annexe 2.
- La seule information sur le produit pouvant être fournie avec ou pour le produit est l'IP approuvée. L'annexe 3 est la copie de cette information approuvée.

- L'information sur le produit ne peut être modifiée sans autorisation préalable, à l'exception des mises à jour concernant la sécurité qui conduisent à restreindre l'utilisation du produit. Tout changement concernant la sécurité doit être notifié à [nom de l'ARP] dans les cinq jours qui suivent le changement.
- L'information sur le produit doit comporter le numéro et la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Cette information doit apparaître dans l'angle supérieur droit de la première page de l'information sur le produit, en lettres d'au moins 1,5 mm de hauteur.
- Toute publicité et promotion du ou des produit(s) doit être conforme à l'information approuvée sur le produit.

Conditions spécifiques supplémentaires s'appliquant à ce produit :

- [...par exemple, "Distribution restreinte aux hôpitaux spécialisés en oncologie" .....]
- [.....]
- [.....]

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Annexe 2**

Produit : .....

Dénomination de la spécialité (nom commercial).....

Dénomination(s) commune(s) approuvée(s) .....

Dosage(s) par dose unitaire .....

Forme pharmaceutique .....

Nom du titulaire de l'AMM .....

Numéro de l'AMM .....

Date d'obtention de l'AMM .....

Date d'expiration de l'AMM .....

**Durée de validité approuvée :**

La durée de validité approuvée du produit conditionné et étiqueté tel que décrit dans la demande et modifiée dans la correspondance ultérieure est la suivante :

| Conditionnement   | Durée de validité | Conditions de stockage                                  |
|---|-------------------|---|
| [Par exemple, blisters en PVC/Al, 25 et 50 comprimés par blister] | 18 mois           | Température inférieure à 30°C<br>A l'abri de l'humidité |
| [Par exemple, flacons en PEHD]                                    | 3 ans             | Température inférieure à 30°C<br>A l'abri de l'humidité |

**Restrictions de vente ou de distribution :**

[Normalement au moins l'une d'entre elles, et éventuellement différentes restrictions pour différents dosages]

- Classement dans la liste des stupéfiants ;
- Prescription/ distribution restreinte (spécifier, par exemple, réservé aux hôpitaux) ;
- Sur prescription uniquement ;
- En pharmacie uniquement ;
- Sans prescription.

## Modèle de lettre 5 : Lettre de notification d'une demande de renouvellement acceptée

Le directeur général  
[Nom de l'entreprise]  
[Adresse]  
[Date]:

Numéro de la demande.....

Madame, Monsieur

Je fais référence à la demande du [date de la demande] pour le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché de:

Nom commercial .....  
Nom générique D.C.I. ....  
Concentration par unité .....  
Forme pharmaceutique .....  
Nom du titulaire\* de l'autorisation de mise sur le marché .....

[\*ce doit être la personne ou l'entreprise qui détient l'autorisation de mise sur le marché.]

L'évaluation de la demande référencée plus haut est finie. Cette demande est approuvée selon la loi [indiquer la loi en référence], dans les conditions contenues dans cette lettre et ses annexes. Cette lettre et ses annexes constituent l'autorisation de mise sur le marché. Les références de cette autorisation de mise sur le marché sont les suivantes. Nous attirons votre attention sur le fait que certaines conditions peuvent avoir changées depuis la précédente.

Numéro référence de l'Autorisation de mise sur le marché

.....

Date de début de l'autorisation de mise sur le marché

.....

Date de fin de l'autorisation de mise sur le marché

.....

Conditions applicables à cette autorisation de mise sur le marché:

Les conditions générales applicables à tout médicament :

- Le produit doit se conformer à toutes les informations fournies dans la demande et modifiées par toute correspondance suivante.
- Aucun changement ne peut être fait sans accord préalable, sauf ceux prévus par la réglementation appelée « Changements des aspects d'un médicament pouvant être faits sans accord préalable ». Les conditions de cette disposition s'appliquent alors.
- Les sites de fabrication approuvés sont indiqués dans l'annexe 1.
- La durée de validité autorisée est indiquée dans l'annexe 2.
- La seule information sur le produit autorisée qui peut être donnée avec le produit ou à son sujet est celle disponible dans l'annexe 3.
- L'information sur le produit ne peut être modifiée sans accord préalable, sauf en cas de conditions de sécurité qui limiteraient encore plus l'emploi du produit. Toute modification relative à un changement touchant à la sécurité du produit doit être

---

communiquée à [nom de l'ARP] dans les cinq jours suivants sa mise en place.

- L'information sur le produit doit indiquer le numéro de l'autorisation de mise sur le marché et la date de début de cette autorisation. Cette information doit apparaître dans le coin en haut à droite de la première page de toute information sur le produit, en lettre de 1,5 mm de hauteur au minimum.
- La publicité et la promotion du produit doivent respecter les informations approuvées sur le produit.

*Conditions spécifiques supplémentaires applicables à ce produit:*

- [...par exemple, « Réservé à l'usage hospitalier, réservé à l'oncologie »...]
- [.....]
- [.....]

Si vous souhaitez des éclaircissements sur le contenu de cette lettre et de ses annexes, vous êtes priés de contacter son signataire avant de commencer la commercialisation de ce produit.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]

[Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]

## AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Annexe 1

#### Produit

Nom commercial .....  
 Nom générique D.C.I. ....  
 Concentration par unité .....  
 Forme pharmaceutique .....  
 Nom du titulaire de l'autorisation .....  
 Numéro de l'Autorisation de mise sur le marché .....  
 Date de début de l'autorisation de mise sur le marché renouvelée .....  
 Date de fin de l'autorisation de mise sur le marché .....

#### Noms des fabricants autorisés.

| Type de Production   | Nom du site | Adresse complète du site | Etape de la fabrication              |
|----------------------|-------------|--------------------------|--------------------------------------|
| [Principe actif I ]  |             |                          | Production                           |
| [Principe actif II ] |             |                          | Production                           |
| Produit fini         |             |                          | [Par exemple granulation]            |
|                      |             |                          | [Par exemple stérilisation]          |
|                      |             |                          | [Par exemple conditionnement]        |
|                      |             |                          | [Par exemple contrôle de la qualité] |

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Annexe 2**

## Produit

Nom commercial .....  
 Nom générique D.C.I. ....  
 Concentration par unité .....  
 Forme pharmaceutique .....  
 Nom du titulaire de l'autorisation .....  
 Numéro de l'Autorisation de mise sur le marché .....  
 Date de début de l'autorisation de mise sur le marché renouvelée .....  
 Date de fin de l'autorisation de mise sur le marché .....

## Durée de validité

La durée de validité de ce produit est approuvée pour le conditionnement et l'étiquetage indiqué dans la demande et modifiée ensuite par écrit, dans les conditions suivantes.

| Conditionnement  | Péremption | Conditions de stockage                                |
|--|------------|---|
| [Par exemple, blisters de PVC/Al blisters, 25 et 50 comprimés par blister] | 18 mois    | A conserver à 30°C max.<br>Protéger contre l'humidité |
| [Par exemple, flacon HDPE]   | 3 ans      | A conserver à 30°C max.<br>Protéger contre l'humidité |

## Restrictions à la vente ou à la distribution

[ATTENTION : En général, l'une des conditions suivantes s'appliquent, parfois plusieurs pour des concentrations différentes.

- Classe des stupéfiants ;
- D'utilisation limitée (par exemple, « réservé à l'usage hospitalier ») ;
- Sur ordonnance seulement ;
- Vente en pharmacie seulement ;
- Vente libre.

## Modèle de lettre 6 : Lettre de notification d'une demande de modification acceptée

Le directeur général  
[Nom de l'entreprise]  
[Adresse]  
[Date]:

Numéro de la demande.....

Madame, Monsieur

Je fais référence à la demande du [date de la demande] pour la modification de l'autorisation de mise sur le marché de:

Nom commercial .....  
Nom générique D.C.I. ....  
Concentration par unité .....  
Forme pharmaceutique .....  
Nom du titulaire\* de l'autorisation de mise sur le marché .....

[\*ce doit être la personne ou l'entreprise qui détient l'autorisation de mise sur le marché.]

L'évaluation de la demande référencée plus haut est finie. Cette modification est approuvée selon la loi [indiquer la loi en référence], dans les conditions contenues dans cette lettre et ses annexes. Cette lettre et ses annexes constituent l'autorisation de mise sur le marché. Les références de cette autorisation de mise sur le marché sont les suivantes. La date de début de l'approbation est la date de cette lettre. Nous attirons votre attention sur le fait que cette autorisation est accordée à la condition suivante :

*Aucune modification, autre que celles indiquées dans cette demande ou de changement ne demandant pas d'autorisation préalable en conformité avec les lignes directrices de l'ARP du [indiquer le nom du pays].*

Les conditions générales applicables à tout médicament sont les suivantes :

- Le produit doit se conformer à toutes les informations fournies dans la demande et modifiées par toute correspondance suivante.
- Aucun changement ne peut être fait sans accord préalable, sauf ceux prévus par la réglementation appelée « Changements des aspects d'un médicament pouvant être faits sans accord préalable ». Les conditions de cette disposition s'appliquent alors.

### **L'EVALUATEUR DEVRA CHOISIR L'OPTION 1 OU L'OPTION 2 CI-DESSOUS ET ELIMINER LES AUTRES OPTIONS**

#### **[OPTION 1:**

*La fourniture concomitante du produit original et du produit modifié est autorisée]*

#### **[OPTION 2:**

*La fourniture concomitante du produit original et du produit modifiée n'est pas acceptable. Vous devez avoir fini d'écouler tout le stock du produit original avant de commercialiser le produit modifié.]*

---

Conditions spécifiques supplémentaires applicables au produit :

- [...par exemple, « L'impureté A ne dépasse pas la limite de 0,5% dans tous les lots de produit fini » ]
- [.....]
- [.....]

Si vous souhaitez des éclaircissements sur le contenu de cette lettre et de ses annexes, vous êtes priés de contacter son signataire avant de commencer la commercialisation de ce produit.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]

[Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]

## Modèle de lettre 7 : Lettre de notification au demandeur du rejet de sa demande

Le directeur général  
[Nom de l'entreprise]  
[Adresse]  
[Date]:

Numéro de la demande.....

Madame, Monsieur

Je fais référence à la demande du [date de la demande] pour [l'autorisation de mise sur le marché ou le renouvellement périodique] de:

Nom commercial .....  
Nom générique D.C.I. ....  
Concentration par unité .....  
Forme pharmaceutique .....  
Nom du demandeur .....

L'évaluation de la demande référencée plus haut est finie. En vertu de la loi [indiquer la législation en référence], la demande est rejetée pour les raisons suivantes :

- 1 .....
- 2 .....
- 3 ..... etc.

Si vous souhaitez faire appel de cette décision, la procédure à suivre est :

- 1 .....
- 2 .....
- 3 ..... etc.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]  
[Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]

---

**Modèle de lettre 8 : Lettre de demande de régularisation au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'une modification relative au produit, en cas de non information préalable**

Le directeur général  
 [Nom de l'entreprise]  
 [Adresse]  
 [Date]:

Numéro de la demande.....

Madame, Monsieur

Je fais référence au produit qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché sous le numéro ...

Nom commercial .....  
 Nom générique D.C.I. ....  
 Concentration par unité .....  
 Forme pharmaceutique .....  
 Nom du demandeur .....

Nous avons remarqué que des modifications ont été faites à ce produit sans avoir reçu d'autorisation préalable :

- 1 .....
- 2 .....
- 3 ..... etc.

Nous vous demandons de prendre toutes les mesures nécessaires en vue de régulariser cette situation (notification de demande et/ou dépôt d'une demande pour une modification) d'ici le [indiquer la date]. Le non respect de cette condition engagera une action réglementaire qui peut aller jusqu'à la suspension, ou l'annulation de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le cas où cette lettre vous semble basée sur des informations injustifiées, il vous appartient d'en apporter la preuve.

Nous vous prions d'agréer nos sincères salutations

[Nom]  
 [Signature]

PERSONNE AUTORISEE SELON LA LOI [indiquer la loi en référence]



## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Préface.....  | 5  |
| Introduction.....   | 9  |
| 1. Conditions liées au fonctionnement de l'autorité.....                            | 11 |
| 1.1. Volonté et engagement politiques.....  | 11 |
| 1.2. Législation.....   | 11 |
| 1.3. Définition des responsabilités.....  | 12 |
| 1.4. Ressources nécessaires à l'octroi des autorisations de mise sur le marché..... | 13 |
| 1.4.1. Personnel.....   | 13 |
| 1.4.2. Locaux.....  | 13 |
| 1.4.3. Archivage.....   | 13 |
| 1.4.4. Informatique.....  | 14 |
| 1.5. Droits, taxes et redevances et recouvrement des coûts.....                     | 15 |
| 1.6. Inventaire des médicaments sur le marché.....                                  | 16 |
| 1.7. Structure du marché pharmaceutique.....  | 18 |
| 1.7.1. Besoins de santé publique.....   | 18 |
| 1.7.2. Nombre de médicaments interchangeables.....                                  | 18 |
| 1.7.3. Prix.....  | 19 |
| 1.8. L'évaluation du service médical rendu.....                                     | 19 |
| 1.9. Cas particuliers.....  | 19 |
| 1.10. Activités de l'autorité après la mise sur le marché.....                      | 20 |
| 1.11. Propriété intellectuelle.....   | 20 |
| 2. Bonnes pratiques de gouvernance.....   | 21 |
| 2.1. Définition de la mission, des perspectives et des activités.....               | 22 |
| 2.2. Responsabilité de l'autorité.....  | 22 |
| 2.3. Transparence.....  | 25 |
| 2.3.1. Avantages de la transparence.....  | 25 |
| 2.3.2. Transparence et confidentialité.....   | 25 |
| 2.3.3. La mise en œuvre de cette politique de transparence.....                     | 26 |
| 2.3.4. Transparence et outils de communication.....                                 | 26 |
| 2.4. Équité et impartialité.....  | 26 |
| 2.5. Appels et réclamations.....  | 27 |
| 2.6. Personnel.....   | 27 |
| 2.6.1. Compétences.....   | 27 |
| 2.6.2. Effectif.....  | 28 |
| 2.6.3. Code de conduite du personnel.....   | 28 |
| 2.6.4. Formation professionnelle et continue.....                                   | 29 |
| 2.6.5. Modalités de recrutement.....  | 30 |
| 2.6.6. Accès aux sources d'information.....   | 30 |
| 2.6.7. La "culture" réglementaire.....  | 31 |
| 3. Organisation, gestion et aspects opérationnels.....                              | 33 |
| 3.1. Orientations générales en matière d'enregistrement.....                        | 33 |
| 3.2. La mise en place d'un système de management de la qualité.....                 | 33 |
| 3.2.1. Aspects généraux.....  | 33 |
| 3.2.2. Maîtrise des processus et procédures administratives.....                    | 35 |
| 3.2.3. Maîtrise de la documentation.....  | 36 |
| 3.3. Le comité d'experts.....   | 37 |
| 3.3.1. Appel à l'expertise externe.....   | 37 |
| 3.3.2. Termes de référence.....   | 38 |
| 3.3.3. Composition du comité et durée du mandat.....                                | 38 |
| 3.3.4. Gestion des conflits d'intérêts.....   | 38 |
| 3.3.5. Indemnisation des experts.....   | 39 |
| 3.3.6. Procédures de gestion des comités.....                                       | 39 |
| 3.4. Gestion du risque.....   | 39 |
| 3.4.1. Affectation des ressources en fonction du risque.....                        | 40 |
| 3.4.2. Risque et souplesse.....   | 41 |

---

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.4.3.  | Révision permanente des pratiques de gestion du risque .....                        | 42 |
| 3.5.    | Lignes directrices pour les demandeurs .....  | 42 |
| 3.5.1.  | Elaboration des lignes directrices .....  | 42 |
| 3.5.2.  | La nécessité d'une adaptation aux conditions locales .....                          | 43 |
| 3.5.3.  | Le besoin d'harmoniser des pratiques et des exigences .....                         | 43 |
| 3.5.4.  | La nécessité d'une certaine souplesse dans l'interprétation .....                   | 43 |
| 3.5.5.  | Disponibilité pour les demandeurs .....   | 44 |
| 3.6.    | Le rôle des autres services .....   | 44 |
| 3.6.1.  | L'inspection .....  | 44 |
| 3.6.2.  | Le laboratoire de contrôle .....  | 45 |
| 3.7.    | Communication au sein de l'autorité .....   | 46 |
| 3.7.1.  | Relations entre évaluateurs et inspecteurs .....                                    | 46 |
| 3.7.2.  | Relations entre les évaluateurs et le laboratoire de contrôle de qualité .....      | 46 |
| 3.7.3.  | Relation fonctionnelle entre les évaluateurs et le comité d'experts .....           | 47 |
| 3.8.    | Relations avec l'industrie pharmaceutique et confidentialité des informations ..... | 47 |
| 3.8.1.  | Généralités .....   | 47 |
| 3.8.2.  | Confidentialité des données .....   | 48 |
| 3.8.3.  | Traitement des demandes .....   | 48 |
| 3.9.    | Réunions avec les demandeurs .....  | 49 |
| 3.10.   | Collaboration avec d'autres autorités .....   | 50 |
| 3.11.   | Collaboration avec l'OMS .....  | 51 |
| 3.12.   | Emploi d'experts externes comme évaluateurs .....                                   | 51 |
| 3.12.1. | Appel à l'expertise externe .....   | 51 |
| 3.12.2. | Gestion des conflits d'intérêts .....   | 51 |
| 3.12.3. | Termes de référence .....   | 52 |
| 3.12.4. | Procédures et rapports d'expertise .....  | 52 |
| 3.12.5. | Rémunération des experts .....  | 52 |
| 3.12.6. | Retour d'informations .....   | 52 |
| 3.13.   | Publication des décisions d'autorisation de mise sur le marché .....                | 52 |
| 4.      | Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché .....                  | 55 |
| 4.1.    | Stratégie d'évaluation .....  | 55 |
| 4.1.1.  | Elaboration de son propre rapport d'évaluation .....                                | 55 |
| 4.1.2.  | La prise en compte des rapports d'évaluation élaborés par une autre autorité .....  | 56 |
| 4.1.3.  | La prise en compte d'une décision prise par une autre autorité .....                | 56 |
| 4.2.    | Processus d'évaluation des demandes .....   | 57 |
| 4.2.1.  | Introduction .....  | 57 |
| 4.2.2.  | Choix initiaux de l'ARP en matière de traitement des demandes .....                 | 57 |
| 4.2.3.  | Traitement et évaluation des demandes .....   | 58 |
| 4.3.    | Evaluation des données sur la qualité .....   | 63 |
| 4.3.1.  | Produits de fabrication locale .....  | 63 |
| 4.3.2.  | Produits importés .....   | 64 |
| 4.3.3.  | Contrôle des échantillons et inspections BPF .....                                  | 67 |
| 4.4.    | Qualité des matières premières .....  | 67 |
| 4.5.    | Article de conditionnement .....  | 70 |
| 4.6.    | Données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques .....                         | 70 |
| 4.7.    | Evaluation de l'information sur le produit .....                                    | 71 |
| 4.7.1.  | Généralités .....   | 71 |
| 4.7.2.  | Base légale .....   | 71 |
| 4.7.3.  | Soumission du texte par les demandeurs .....  | 72 |
| 4.7.4.  | Contenu de l'information .....  | 72 |
| 4.7.5.  | Publicité basée sur l'information sur le produit .....                              | 74 |
| 4.7.6.  | Cohérence dans l'étiquetage du produit fini .....                                   | 74 |
| 4.7.7.  | Comparaison avec l'information existante sur le produit .....                       | 75 |
| 4.7.8.  | Information du patient et notice .....  | 76 |
| 4.7.9.  | Mode opératoire .....   | 76 |
| 4.8.    | Evaluation de l'interchangeabilité .....  | 76 |
| 4.8.1.  | Sélection du médicament de comparaison .....  | 77 |
| 4.8.2.  | Qualité .....   | 77 |
| 4.8.3.  | Stabilité .....   | 78 |
| 4.8.4.  | Excipients différents .....   | 78 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 4.8.5.  | Equivalence thérapeutique .....  | 78  |
| 4.8.6.  | Information sur le produit et étiquetage du conditionnement.....                   | 80  |
| 4.8.7.  | Non-interchangeabilité.....  | 80  |
| 4.8.8.  | Exonération des études de bioéquivalence .....                                     | 81  |
| 4.8.9.  | Mode opératoire .....  | 83  |
| 4.9.    | Acceptabilité des données de la littérature scientifique .....                     | 83  |
| 4.10.   | Rapport d'évaluation .....   | 85  |
| 4.11.   | Délivrance des autorisations de mise sur le marché.....                            | 86  |
| 4.11.1. | Information de la décision d'autorisation .....                                    | 86  |
| 4.11.2. | Information d'une décision de rejet .....  | 86  |
| 4.12.   | Gestion des modifications.....   | 87  |
| 4.12.1. | Introduction .....   | 87  |
| 4.12.2. | Modifications nécessitant une nouvelle demande d'AMM.....                          | 89  |
| 4.12.3. | Modifications mineures.....  | 89  |
| 4.12.4. | Modifications majeures.....  | 91  |
| 4.12.5. | Traitement et évaluation des demandes pour des modifications .....                 | 92  |
| 4.12.6. | Sanctions .....  | 93  |
| 4.13.   | Renouvellement et révision .....   | 94  |
| 4.13.1. | Définition de la périodicité et des priorités .....                                | 95  |
| 4.13.2. | Renouvellement et droit de garde.....  | 95  |
| 4.13.3. | Renseignements à fournir lors d'un renouvellement.....                             | 95  |
| 4.13.4. | Renouvellement et modifications.....   | 96  |
| 4.13.5. | Renouvellement et certification OMS.....   | 96  |
| 4.14.   | Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché .....                | 96  |
| 5.      | Contenu d'une demande d'autorisation de mise sur le marché .....                   | 97  |
| 5.1.    | Lignes directrices pour les demandeurs .....                                       | 97  |
| 5.2.    | Formulaire de déclaration .....  | 97  |
| 5.3.    | Attestation du demandeur ou du titulaire de l'autorisation.....                    | 97  |
| 5.4.    | Contenu détaillé d'un dossier de demande .....                                     | 98  |
| 5.4.1.  | Caractéristiques du médicament.....  | 98  |
| 5.4.2.  | Situation réglementaire dans les autres pays.....                                  | 98  |
| 5.4.3.  | Nomenclature et propriétés des principes actifs .....                              | 98  |
| 5.4.4.  | Fabrication du (des) principe(s) actif(s) .....                                    | 100 |
| 5.4.5.  | Voies de synthèse du (des) principe(s) actif(s).....                               | 100 |
| 5.4.6.  | Contrôle des matières et des produits intermédiaires isolés .....                  | 101 |
| 5.4.7.  | Impuretés.....   | 101 |
| 5.4.8.  | Spécifications et contrôle des principes actifs.....                               | 102 |
| 5.4.9.  | Emballage et conditionnement .....   | 102 |
| 5.4.10. | Etudes de stabilité des principes actifs .....                                     | 102 |
| 5.4.11. | Développement pharmaceutique .....   | 103 |
| 5.4.12. | Formulation.....   | 104 |
| 5.4.13. | Sites de fabrication du produit fini .....   | 104 |
| 5.4.14. | Description détaillée et validation du procédé de fabrication du produit fini..... | 105 |
| 5.4.15. | Spécifications pour les excipients .....   | 106 |
| 5.4.16. | Contrôle du produit fini.....  | 107 |
| 5.4.17. | Articles de conditionnement.....   | 108 |
| 5.4.18. | Etudes de stabilité du produit fini.....   | 109 |
| 5.4.19. | Dossiers pharmacologique, toxicologique et efficacité du médicament.....           | 110 |
| 5.4.20. | Interchangeabilité .....   | 111 |
| 5.4.21. | Article de conditionnement imprimé.....  | 112 |
| 5.4.22. | Information sur le produit (IP) .....  | 112 |
| 5.4.23. | Notice interne et information remise au patient .....                              | 113 |
| 5.4.24. | Justification des différences avec le(s) certificat(s) de type OMS.....            | 113 |
| 5.5.    | Echantillons .....   | 113 |
|         | Glossaire .....  | 115 |
|         | Abréviations .....   | 121 |
|         | Références et autres sources documentaires .....                                   | 123 |
|         | Annexes.....   | 133 |
|         | Annexe 1 : Documents modèles.....  | 135 |

|   |     |
|---|-----|
| Annexe 2 : Exemple français de sanctions applicables dans le domaine pharmaceutique ..... | 151 |
| Annexe 3 : Exemple de rapport d'évaluation .....  | 157 |
| Annexe 4 : Conseils détaillés aux évaluateurs .....                                       | 169 |
| Annexe 5 : Check-lists .....  | 183 |
| Annexe 6 : Tableaux .....   | 201 |
| Annexe 7 : Modèles de lettre .....  | 215 |
| Table des matières.....   | 231 |

**Titres de la Série Réglementation Pharmaceutique  
disponibles ou en cours de préparation :**

- N°2 How to implement computer-assisted drug registration - A practical guide for drug regulatory authorities (WHO/DMP/RGS/98.2)
- N°8 Medical products and the Internet - A guide to finding reliable information (WHO/EDM/QSM/99.4)
- N°9 The impact of implementation of ICH guidelines in non-ICH countries (WHO/EDM/QSM/2002.3)
- N°10 Controlling the cost of imported medicines - A case study: Tunisia (WHO/EDM/QSM/2003.3)
- N°11 WHO data collection tool for the review of medicines regulatory systems (ISBN 978 92 4 159703 6)
- N°12 Practical guidance for conducting a review of medicines regulatory systems (ISBN 978 92 4 159704 3)
- N°13 Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisources (génériques) - Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique (ISBN 978 92 4 259702 8)
- N°14 WHO medicines regulatory package - A collection of tools for medicines regulatory authorities