

Autorisation de mise sur le marché

Dr. Ouahab Ammar

Toute démarche de mise au point d'un médicament à usage humain en vue d'une commercialisation aboutit à un certain moment à la présentation optimale du principe actif confié au galéniste, c'est-à-dire, la forme la mieux adaptée technologiquement et économiquement à l'usage auquel elle est destinée.

Cet aboutissement caractérise la fin de la période de conception, débouchant à la constitution du dossier d'AMM et plus précisément pour le galéniste en collaboration avec l'analyste, à la rédaction du dossier technique.

L'objectif de ce dossier est de décrire de façon, aussi précise et indiscutable que possible, le médicament qui fait objet de la demande d'AMM. Celui-ci est défini à la fois par les conditions de fabrication, par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

1. Au niveau mondial : Le format CTD

Pour l'industrie pharmaceutique, il y'a eu une incitation à l'évolution qui résulte de l'intervention de l'Organisation Mondiale de la Santé, elle a créé un « *système de certification des produits pharmaceutiques* » et a demandé aux pays industriels d'y adhérer en s'engageant à respecter les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôles de leur qualité.

En ce qui concerne le dossier d'AMM, l'OMS a statué sur l'adoption d'une seule et même forme de présentation, c'est le *format CTD*.

1.1. Définition

Le format « Common Technical Document » est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament.

En effet, il s'agit d'une forme *harmonisée*, recommandée par les ICH¹, qui, pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

1.2. Objectif

L'objectif de cette recommandation est de promouvoir un processus *efficace et efficient* d'élaboration des dossiers pharmaceutiques, et de leur évaluation.

1.3. Présentation du format CTD

Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à chaque région. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions. Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l'OMS et les autorités réglementaires.

TABLEAU 1: RESUME DES DIFFERENTS MODULES DU DOSSIER D'AMM DANS LE FORMAT CTD.

Module 1	Données administratives relatives à l'information sur le produit, il n'est pas objet d'une harmonisation, sa composition varie d'un pays à un autre, selon son exigence.
----------	--

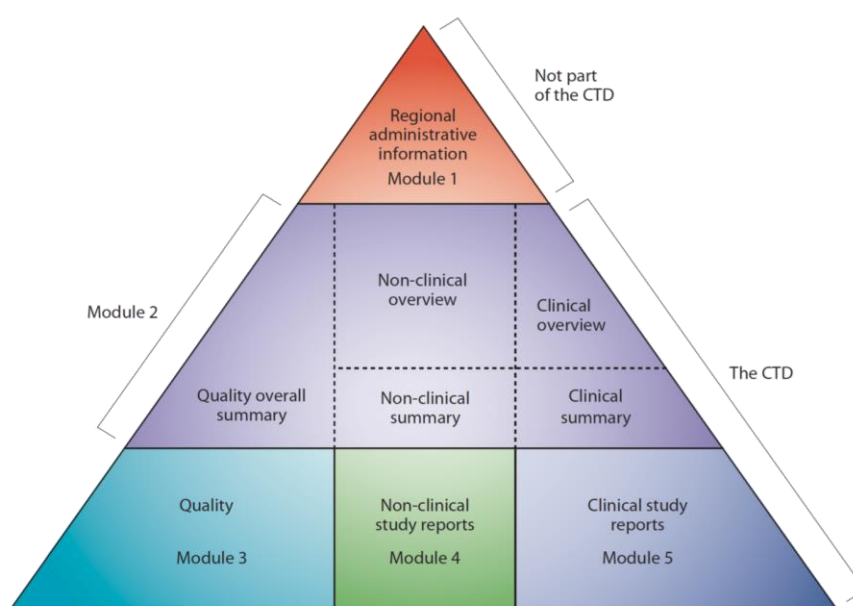
¹ International Conference On Harmonization, M4 guideline

Module 2	Synthèses des données relatives à la qualité, précliniques et cliniques «Quality Overall Summary»
Module 3	Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
Module 4	Données non cliniques*
Module 5	Données cliniques d'efficacité et de sécurité **

* : non applicable pour les produits génériques

** : remplacé par les études de bioéquivalence dans le cas du produit générique

CTD Triangle



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

2. Le module 3 du format CTD : la qualité

Globalement, le module 3 comprend les informations détaillées concernant la qualité de la substance active et celle du produit fini.

2.1.Substance active

Par convention, les différents chapitres de cette partie sont numérotés et intitulés comme suit :

3.2.S.1. Informations générales

Cette partie comprend la nomenclature, et les propriétés physico-chimiques de la molécule.

3.2.S.2. Fabrication

Inclut le schéma de synthèse de la molécule, le procédé de fabrication, ainsi que sa validation.

3.2.S.3. Caractérisation

Les réactions caractéristiques de la molécule, sa structure, et ses impuretés.

3.2.S.4. Contrôle

La fiche de spécifications détaillant les tests que devra subir chaque lot de matière en vue de sa libération, c'est-à-dire les tests « de routine », les méthodes analytiques, décrites sans ambiguïté, ainsi que leur validation.

3.2.S.5. Substances (standards) de référence

Appelé Reference Standard (RS) dans la pharmacopée américaine (USP), et Substance chimique de référence (SCR) dans la pharmacopée Européenne.

Il s'agit d'un échantillon de substance active, excipient, impureté, produit de dégradation, additif alimentaire ou étalon, hautement caractérisé.

Il est requis dans une méthode officielle pour assurer que le produit a l'identité, le titre, la qualité et la pureté appropriés. Dans cette partie, sont cités l'ensemble des standards de référence ayant servi au contrôle des différentes composantes du produit.

3.2.S.6. Conditionnement

Description des articles de conditionnement et justification de leur choix.

3.2.S.7. Stabilité

Le protocole suivi pour les essais de stabilité, leurs conditions de réalisation; les résultats d'analyses de lots soumis aux essais de stabilité; proposition d'une date péremption et/ou de réanalyse et leur justification.

Les éléments sus cités sont détaillées dans le DMF de la substance active que délivrera le fournisseur de cette dernière à son client. Le fournisseur doit s'engager au respect de ces informations, le client doit effectuer des audits chez son fournisseur afin de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

2.2.Produit fini

3.2.P.1. Description et composition du produit fini

La composition qualitative et quantitative du produit fini, sa forme pharmaceutique et sa présentation, ainsi que les articles de conditionnement, sont décrits dans cette partie.

3.2.P.2. Développement pharmaceutique

Justification des choix concernant la forme pharmaceutique, présentation, articles de conditionnement, excipients...etc.

3.2.P.3. Fabrication

Inclut le détail du procédé de fabrication : pesées, opérations unitaires, équipements utilisés, étapes critiques, validation du procédé.

3.2.P.4. Contrôle des excipients

Bien que dépourvus d'activité thérapeutique, les excipients sont des matières premières, ils sont donc considérés de la même façon que tout autre matière première en ce qui concerne l'établissement des fiches de spécifications, des méthodes d'analyse et leur application et du contrôle de chaque lot.

3.2.P.5. Contrôle du produit fini

Méthode analytique et sa validation, résultats d'analyse de lots.

3.2.P.6. Substances de référence

Les SCR des matières premières utilisés dans le contrôle du produit fini.

3.2.P.7. Conditionnement

Détail de la forme de présentation : flacons, blisters, boîtes...etc.

3.2.P.8. Stabilité

L'étude de stabilité du produit fini permet d'établir sa date de péremption. Dans cette partie sont décrits; le protocole suivi pour l'étude de stabilité, les conditions des essais et leur durée, la fréquence des prélèvements, les bulletins d'analyses et le programme de suivi de stabilité après commercialisation.

En résumé, le dossier pharmaceutique d'un médicament est sa « carte professionnel » dans l'entreprise qui s'appelle « marché du médicament ». Il doit comprendre tous les éléments permettant de justifier :

- La qualité du médicament (contrôle)
- La reproductibilité de cette qualité d'un lot à un autre (validation)
- Le maintien de cette qualité (étude de stabilité)

Un médicament qui ne répond pas aux critères de qualité fixés et énoncés dans le dossier pharmaceutique, est un médicament non conforme, cela peut engendrer une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables voire toxiques.

3. Procédure en Algérie : décision d'enregistrement

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé (Cf. Annexe1). Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments (CECOMED) en 2003, avec pour missions la formation pharmaceutique d'une part et l'expertise et le contrôle de qualité des médicaments d'autre part. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 (LNCPP, 2012).

C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit.

3.1. Processus d'enregistrement en Algérie

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie est adressée à la direction de la pharmacie (DP) du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) (cf. figure2).

Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP de :

- L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments,
- L'homologation des dispositifs médicaux,
- La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement,
- Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation),

- L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle. Ce dernier élément représente un prérequis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelable, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.

La figure 2 représente le processus d'enregistrement et ses principales étapes :

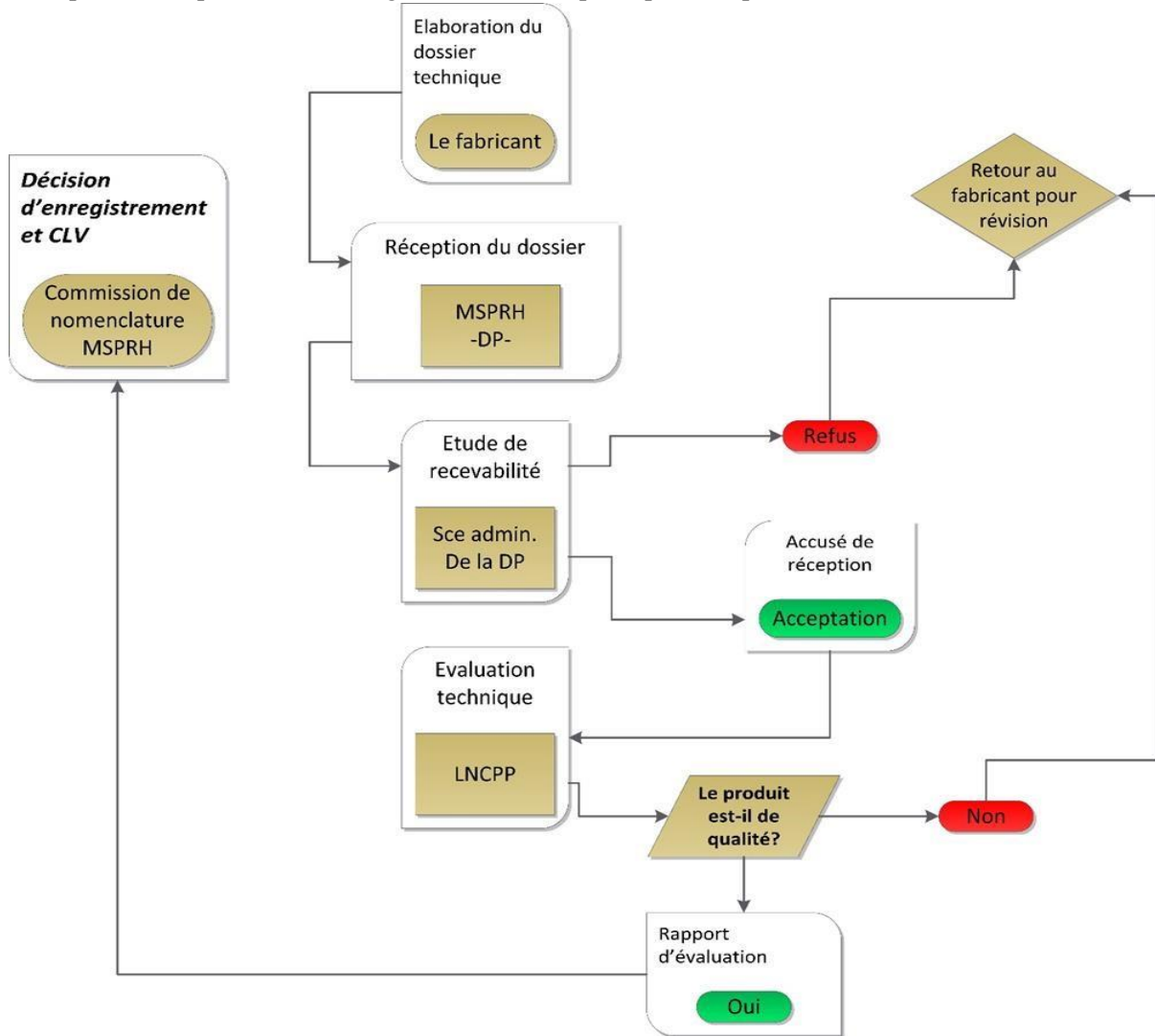


FIGURE 2: PROCESSUS D'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT EN ALGERIE.

Le dossier technique est élaboré par le fabricant, plus précisément, par une équipe composée, au moins, comme suit:

- Pharmacien directeur technique (DT), aidé par un personnel compétent dans le domaine des affaires réglementaires, qui sera chargé de la coordination entre les différentes parties prenantes de ce projet, de la préparation de tout document réglementaire relatif au produit (notice, vignette, étui... etc.) puis de l'organisation du dossier final afin de le présenter à la direction de la pharmacie.
- Pharmacien responsable de production, à la tête d'une équipe d'opérateurs, se chargent de la préparation des locaux de production, de la fabrication des premiers lots de produits ; et bien évidemment des dossiers de lots de fabrication de produit retraçant l'historique de chaque lot fabriqué.
- Pharmacien responsable du contrôle de qualité, avec une équipe composée de techniciens chimistes et biologistes, s'occupent de la préparation des dossiers analytiques et ainsi du contrôle des : matières

premières (principes actifs, excipients, eau...etc.), produits intermédiaires (mélange principe actif + excipients), produits finis, et des articles de conditionnement, du contrôle de l'environnement des locaux de fabrication (eau, air, recherche d'éventuels traces de contamination).

- Pharmacien responsable de l'assurance qualité, chargé de la validation de la documentation technique relative au produit, du maintien de la qualité de celui-ci au niveau préétabli, dans un premier temps ; et de mettre sur pied des plans d'amélioration dans un second.
- Responsable du magasin des matières premières et articles de conditionnement, qui sera chargé de la gestion des stocks et des prévisions en vue de l'approvisionnement.
- Service de maintenance, pour le suivi des installations et qualifications des machines ainsi que l'établissement des programmes de maintenance préventive.
- Service commercial se charge de l'étude du marché et des différents coûts et prix.

La collaboration entre chacune des parties prenantes citées ci-dessus est une condition inéluctable au succès et l'aboutissement du projet, il est quasiment impossible d'imaginer le travail de l'une d'elle de façon indépendante.

Une fois ce dossier prêt, il est validé par l'AQ et remis par le DT à la direction de la pharmacie qui effectue une étude de recevabilité, il s'agit d'une évaluation administrative, c'est-à-dire une vérification du dossier et de ces composantes, dans le cas où le dossier est jugé incomplet, il sera retourné au fabricant pour le compléter ; sinon, une copie sera transmise au LNCPP et la demande d'enregistrement du produit sera enregistrée et numérotée, il obtiendra un accusé de réception. Le LNCPP, étant le laboratoire de contrôle de référence, il se charge de l'évaluation technique du dossier, l'ensemble de la documentation technique du produit est alors passé au peigne fin, les protocoles d'analyses, les résultats des validations ainsi que les bulletins d'analyses sont vérifiés.

Le dossier peut présenter des anomalies, auquel cas il sera refusé et une notification sera envoyée au demandeur pour rectification ou refus ; ou il sera accepté et un rapport d'évaluation sera transmis à la commission nationale de nomenclature qui délivrera alors un CLV « Certificat de Libre Vente » au fabricant pour le produit en question.

3.2. Composantes du dossier d'enregistrement

Le dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique, en Algérie, se compose comme suit :

1) **Formulaire de déclaration :**

a) Le formulaire A : ce formulaire comprend :

- nom et adresse du demandeur de la D.E
- nom et adresse du fabricant
- information sur le médicament - trois annexes qui résument :
 - annexe I : statut administratif du produit
 - annexe II : composition du produit fini en principe actif et excipients
 - annexe III : procédure de fabrication et de contrôle

b) Le formulaire B : il se présente exactement de la même façon que le formulaire A, sauf qu'il comprend une annexe supplémentaire; l'annexe IV résumant les essais de toxicologie, de pharmacologie et cliniques.

Le formulaire B rentre donc parmi les composantes du dossier d'enregistrement d'un nouveau produit (princeps)

- 2) **Attestation de demandeur** : il s'agit d'une pièce justifiant l'engagement du futur détenteur de la D.E. au respect des :
 - éléments du dossier de formulation,
 - modalités de fabrication, de contrôle et de libération,
 - bonnes pratiques de fabrication,
 - exigences de soumission de toute modification au dossier initial.

- 3) **Sites de fabrication** :
 - a) La substance active : Le demandeur doit mentionner clairement :
 - nom et adresse de tous les sites de fabrication,
 - les opérations réalisées sur chaque site,
 - les certificats BPF de chaque site,
 - la lettre d'accès : un document établi par le fabricant de la substance active, au nom du demandeur de la D.E, dans lequel il s'engage à garantir une constance de la qualité de la substance, et à informer son client ainsi que l'autorité réglementaire de toute modification apportée au procédé de fabrication de la substance.
 - b) Le produit fini : Le demandeur doit mentionner clairement :
 - nom et adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la fabrication du produit fini,
 - les opérations réalisées sur chaque site (production, conditionnement, étiquetage, contrôles et libération de lot),
 - les certificats BPF de chaque site.

- 4) **Certificat de l'Institut National Algérien de la Propriété Industrielle (INAPI):**
« La dénomination commerciale doit être choisie de façon à éviter toute confusion avec d'autres produits pharmaceutiques et ne pas induire en erreur sur les qualités ou les propriétés de la spécialité »²

- 5) **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit, qui est un document représentant les informations, particulières au produit, et destinées au professionnel de la santé.

- 6) **Note d'intérêt thérapeutique et économique** : apporter la preuve du service médical rendu (SMR).

- 7) **Justification du prix gros HT agréé**

- 8) **Le prix de départ de l'usine HT**

- 9) **Proposition de Prix Public Algérien (PPA)**

- 10) **Le dossier chimique pharmaceutique** : qui doit être présenté sous format CTD, harmonisé.

- 11) **Les échantillons** : de substance active, et de produit fini accompagnés de leurs bulletins d'analyses

² Art 3 décret 92-284.

12) Les articles de conditionnement imprimés

Un versement de droit de demande d'un montant de 100 000 DA doit être effectué.

3.3. Exonération dans le cas d'un médicament générique

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si ledit médicament est essentiellement similaire c'est-à-dire la même composition qualitative et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence à la spécialité de référence tombée dans le domaine public.

Pour les médicaments génériques, chaque produit candidat à l'enregistrement doit être soumis à une étude de bioéquivalence, prouvant que le produit en question est similaire au produit de référence, c'est-à-dire que leurs formes pharmaceutiques identiques qualitativement et quantitativement, offrent une même biodisponibilité du principe actif une fois administré.

Evidemment cette similarité est démontrée différemment selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration, par exemple, pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition en excipients de la référence et du générique est comparée ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité. Des études comparatives *ex-vivo* de diffusion du principe actif peuvent également être exigées.

Bibliographie :

1. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. Bonnes pratiques de fabrication Bulletin officiel No 2014/1 bis Fascicule spécial
2. Gestion de la qualité, BPL et BPF. Lncpp 2010.
3. Organisation mondiale de la Santé. 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. 2008
4. MIRI Faïza. ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE ASPECTS TECHNICO-RÉGLEMENTAIRES DU CONTRÔLE DE QUALITÉ. Mémoire de fin d'études (Tlemcen). 2014