

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**LES REAJUSTEMENTS DES PROCESSUS D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES : DES VARIATIONS SUR DOSSIER PHARMACEUTIQUE
ET RENOUELEMENT DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT.**

Présenté par :

CHELIHI Asma

KAHLAL Djamila

Soutenu le 04/07/2018

Le Jury

Président :

Pr BENSAID Okacha

Professeur en Chimie

Membres :

Dr BEGHADADI Sara

Dr GUENDOUZ Souad

Dr NAHEL Chahinez

Maître assistante en Chimie Thérapeutique

Maître assistante en Pharmacologie

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Encadrante :

Dr BENATTA Dalila

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Maître de stage :

Dr BERKANI Khaled El Badr

Directeur général du site Continental pharm.

Année universitaire: 2017-2018

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tiendrons à exprimer nos profondes gratitude et nos sincères remerciements :

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur BENSALD. O

« Professeur en chimie »

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce mémoire et d'évaluer notre travail, trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A nos membres de jury,

Madame le Docteur Baghdadi. S

« Maitre assistante en chimie thérapeutique »

Madame le Docteur Nahel. C

« Maitre assistante en pharmacie galénique »

Madame le Docteur Guendouz. S

« Maitre assistante en pharmacologie »

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de bien avoir voulu consacrer votre temps à la lecture et l'évaluation de notre travail.

A notre maitre et directrice de thèse,

Madame le Docteur Benatta. D

« Maitre assistante en pharmacie galénique »

Pour votre disponibilité, votre présence permanente, votre aide inestimable et votre patience qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Nous voulons vraiment vous remercier car nous avons eu beaucoup la chance de vous avoir comme directrice de thèse.

A notre maitre de stage,

Monsieur le Docteur Berkani. K

Pour son accueil, sa générosité, sa sympathie, son encouragement, son aide précieuse, son assistance durant le stage, son œil critique et professionnelle nous a bien servi pour guider et structurer ce travail.

Nous tenons à remercier aussi le responsable des affaires réglementaires ***Madame le Docteur Laroussi. A*** pour ses informations, ses explications et ses conseils précieux qui nous ont permis de découvrir et apprécier le contexte réglementaire de médicament.

Nos plus vifs remerciements vont également à toute l'équipe de Continental Pharm Laboratoire grâce à qui ce mémoire a vu le jour.

Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que je dédie cette thèse à :

*A Ma tendre Mère **Houria** : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A Mon très cher Père **Noureddine** : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

*A mes chères sœurs **Yousra, Dounia et Amina** : pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A mon très cher frère **Yasser**, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A ma très chère copine et sœur **KAHLAL Djamila** : en souvenir de l'enfance jusqu'à ce jour-là dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.*

*A ma chère tante **Djahida** : pour ton soutien tout au long de mon parcours universitaire. Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime, que dieu vous procure bonne santé et longue vie.*

A mon grand-père et mes grandes mères : pour votre sacrifice et votre support, que dieu vous garde pour nous.

A mes oncles, mes tantes et leurs enfants : J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et de mes sentiments les plus sincères.

A tous les membres de ma famille, petits et grands. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

Merci d'être là toujours pour moi.

CHELIHI Asma

Dédicace

Cette dédicace se veut spontanée et sincère à ma défunte mère qui nous a quittés le 04 novembre 2013 qu'Allah ait son âme. A titre posthume et les larmes aux poings, ce mémoire lui est naturellement dédié.

A mon père, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde pour nous, t'accorde santé et bonheur.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mon frère Sofiane et mes sœurs Nassima, Sara et à tata Nadira.

A mes très chers grands parents, sources de mes joies, secrets de ma force, vous serez toujours le modèle de ma réussite.

A tous les membres de ma famille, petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments de respect et de gratitude.

A ma très chère copine et sœur CHELIHI Asma : en souvenir d'une enfance jusqu'à ce jour dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent.

Ce travail est un témoignage de notre attachement et notre amour.

KAHLAL Djamila

Sommaire

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	iii
Sommaire.....	v
Liste des figures.....	xii
Liste des tableaux.....	xiv
Glossaire.....	xvi
Liste des abréviations	xviii
Introduction.....	1

Etude bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur le médicament et son autorisation de mise sur le marché.

I. Généralités	5
I.1 Définition d'une spécialité pharmaceutique	5
I.2 Définition d'un médicament.....	5
I.3 Définition d'un médicament princeps	6
I.4 Définition d'un médicament générique.....	6
I.5 Les phases de développement d'un médicament	7
I.5.1 Princeps.....	7
I.5.2 Générique.....	8
I.6 La réglementation pharmaceutique	8
I.6.1 Définition d'une réglementation pharmaceutique	8
I.6.2 Les principales raisons d'une réglementation pharmaceutique	8
II. Autorisation de mise sur le marché.....	9
II.1 Définition.....	9
II.2 Commun Technical Document.....	10
II.2.1 Définition	10
II.2.2 La réglementation régissant le CTD (International conference on harmonisation :ICH)	10
II.2.2.1 Mise en place.....	11
II.2.2.2 L'organisation et les parties fondatrices d'ICH.....	11
II.2.2.3 Le but de l'ICH	12
II.2.2.4 Succès de l'ICH.....	12
II.2.3 Modules du CTD.....	13
II.2.4 Présentation de la soumission du format CTD.....	14
II.2.4.1 La soumission «papier».....	14

II.2.4.2	La soumission «électronique»	14
II.3	Les annexes de l'AMM	15
II.4	Particularité du dossier de demande d'autorisation de la mise sur le marché d'un médicament générique et les études de la bioéquivalence :	16
Chapitre 2 : Réglementation d'enregistrement des médicaments en Europe et pays voisins.		
I.	Réglementation d'enregistrement des médicaments en Europe	20
I.1	Les autorités de santé en Europe : Rôle et organisation	20
I.1.1	L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA)..	20
I.1.1.1	Mise en place	20
I.1.1.2	Fonctions	20
I.1.1.3	Organisation	21
I.1.2	Les agences nationales	22
I.2	Les procédures d'enregistrement des médicaments à usage humain en Europe	23
I.2.1	La procédure nationale.....	23
I.2.2	Les procédures communautaires	23
I.2.2.1	La procédure centralisée (CP)	24
I.2.2.2	La procédure par reconnaissance mutuelle (MRP)	25
I.2.2.3	La procédure décentralisée (DCP)	26
I.2.3	Comparaison entre les différentes procédures d'enregistrement des médicaments en Europe	27
I.3	La composition du dossier d'AMM.....	28
II.	Réglementation d'enregistrement des médicaments au Maroc	29
II.1	Les autorités de santé au Maroc	29
II.1.1	Le ministère de la santé	29
II.1.2	La direction de pharmacie et de médicament	30
II.1.3	Le laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM).....	30
II.1.4	La Commission national des AMM	30
II.2	La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain au Maroc	30
II.2.1	Dépôt du dossier.....	30
II.2.2	Evaluation de l'intérêt thérapeutique	31
II.2.3	Evaluation de dossier qualité	31
II.2.4	Octroi AMM	32
II.3	La composition du dossier d'AMM.....	32

II.3.1	Nouvelle demande d'AMM.....	32
II.3.2	Renouvellement d'AMM	34
II.3.3	Modification d'AMM	34
II.3.4	Transfert d'AMM	35
III.	Réglementation d'enregistrement des médicaments en Tunisie.....	36
III.1	Les autorités de santé en Tunisie	36
III.1.1	La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).....	36
III.1.2	Les Commissions Spécialisées (CS)	37
III.1.3	Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM)	37
III.1.4	Le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP).....	37
III.1.5	Le Ministre de la Santé.....	37
III.2	La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Tunisie	37
III.2.1	Prise de rendez-vous.....	37
III.2.2	Dépôt du dossier	37
III.2.3	Evaluation des données cliniques et précliniques	38
III.2.4	Evaluation des données relatives à la qualité du médicament	38
III.2.5	Evaluation de la demande d'AMM par le CTSP.....	38
III.2.6	Octroi d'AMM	38
III.3	La composition du dossier d'AMM.....	40
III.3.1	Nouvelle demande d'AMM	40
III.3.2	Renouvellement d'AMM	41
III.3.3	Modification d'AMM.....	42
III.3.4	Transfert d'AMM	43

Chapitre 3 :Réglementation d'enregistrement des médicaments en Algérie.

I.	Réglementation d'enregistrement des médicaments en Algérie.....	45
I.	Les autorités de santé en Algérie	45
I.1.1	Le Ministère de la Santé, de Population et du Réforme Hospitalière	45
I.1.2	La commission nationale de nomenclature.....	45
I.1.3	La direction de la pharmacie.....	46
I.1.4	Le laboratoire national de contrôle de produit pharmaceutiques(LNCPP)	47
I.1.4.1	Organisation.....	47
I.1.4.2	Missions.....	47
I.1.5	L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	48

I.1.5.1	Siege de l'ANPP	48
I.1.5.2	Création et missions.....	48
I.1.5.3	Les commissions de l'ANPP	49
I.2	La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Algérie.....	49
I.2.1	Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.....	49
I.2.1.1	Dépôt d'une fiche de soumission	50
I.2.1.2	Dépôt du bordereau de versement	50
I.2.1.3	Dépôt du dossier	50
I.2.1.4	Expertise par LNCPP annexe	51
I.2.1.5	Evaluation du dossier.....	51
I.2.1.6	Passage par la commission des prix	52
I.2.1.7	Obtention de la décision d'enregistrement.....	52
I.2.1.8	Dépôt du dossier du remboursement	52
I.2.2	Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.....	54
I.2.2.1	Dépôt d'une fiche de soumission	54
I.2.2.2	Dépôt du bordereau de versement	54
I.2.2.3	Dépôt du dossier	55
I.2.2.4	Expertise par LNCPP annexe	55
I.2.2.5	Evaluation du dossier.....	55
I.2.2.6	Passage par la commission des prix	55
I.2.2.7	Obtention de la décision d'enregistrement.....	56
I.2.2.8	Dépôt du dossier du remboursement auprès de ministre de travail.....	56
I.3	La composition du dossier de demande de la DE	56
I.3.1	Nouvelle demande de la DE	56
I.3.1.1	Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	56
I.3.1.1	Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.....	57
I.3.2	Renouvellement de la DE	59
I.3.2.1	Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	59
I.3.2.2	Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.....	59
I.3.3	Modification de la DE.....	59
I.3.3.1	Les variations de type I.....	60
I.3.3.2	Les variations de type II	61
I.3.3.3	La gestion des variations	61

✓ Définition de la maîtrise des changements «Change contrôle»	61
✓ La revue qualité annuelle d'un produit	62
✓ Intérêt de la mise en place de la Revue Annuelle Qualité Produit.....	62
I.3.4 Cession de la DE	63
I.4 Comparaison de la procédure d'enregistrement en Algérie avant et après la mise en place de l'ANPP	64
Etude expérimentale.	
I. Introduction.....	67
II.Présentation de l'entreprise Continental Pharm.	67
III. Les Objectifs de l'étude	69
III.1 Objectif principal.....	69
III.2 Objectifs secondaires.....	69
IV. Type d'étude	69
V. Matières, matériel et équipements	69
V.1 Matières premières utilisées.....	69
V.2 Les équipements utilisés.....	70
 Partie I :Préparation et élaboration d'un dossier de renouvellement d'enregistrement avec variation d'Amodex Gé 500 mg.	
I. Introduction.....	72
II. Description du produit	73
III. Méthodologie	Erreur ! Signet non défini.
III.1 Cas de renouvellement sans variation	73
III.2 Cas de renouvellement avec variation.....	74
III.3 Processus suivi.....	75
III.3.1 Classification de la variation	75
III.3.2 Mise en place de la variation.....	76
III.3.2.1 Lancement de la procédure de« Change Control ».....	76
III.3.2.2 Préparation de la variation	80
III.3.2.3 Dossier à déposer dans le cadre de variation	82
III.3.3 Dossier déposé dans notre cas auprès de l'ANPP	83
III.3.4 Les résultats des études réalisées	85
III.3.4.1 Le rapport des études de stabilité.....	85
III.3.4.2 L'étude du profil de dissolution.....	88

III.3.5	Discussion	98
IV.	Compte rendu de l'agence	99
V.	Préparation et dépôt de complément de dossier.....	100
V.1	Procédure « Change contrôle ».....	100
V.2	Cinétique de dissolution	102
V.3	Sections concernées dans le dossier CTD	104
VI.	Analyse sur site.....	104
VII.	Attente de l'approbation par l'ANPP.....	104

Partie II : Étude et préparation d'un dossier d'une variation due au changement de spécification du pH de produit Amodex® 1g comprimé dispersible.

I.	Introduction.....	106
II.	Conversion d'un dossier de demande d'une autorisation de la mise sur le marché du l'ancien format NTA au format CTD.....	107
III.	Etude de la tendance du pH de produit Amodex 1g comprimé dispersible.....	109
III.1	Description du produit à étudier	109
III.2	Méthodologie.....	110
III.2.1	Etudes statistiques	110
III.2.1.1	Calcul de la périodicité	110
III.2.1.2	Collecte des données.....	110
III.2.1.3	Traitement et analyse des données.....	110
III.2.1.3.1	Etude de la dispersion du pH	110
III.2.1.3.2	Indices de capabilité.....	111
III.2.1.3.3	Discussion des résultats	113
III.2.1.4	Analyse et gestion des résultats hors tendances.....	113
III.2.1.4.1	Diagramme d'Ishikawa et analyse des 5M du processus.....	114
III.2.1.4.2	Détection des causes probables.....	115
III.2.1.4.3	Confirmation des causes suspectées	125
III.2.1.5	Discussion des résultats	129
III.2.2	Solutions proposées.....	131
III.2.3	Etude de l'impact de la variation du pH sur la qualité du produit fini.....	132
III.2.3.1	Stratégie de l'étude	132
III.2.3.2	Description du procédé de formulation.....	132
III.2.3.3	Résultats obtenus	135

III.2.3.4	Courbes obtenues	136
III.2.3.5	Interprétation.....	138
	Conclusion.....	139
	Références bibliographiques.....	142
	Annexes.....	149
	Résumé.....	172

Liste des figures

Figure 1: Pyramide du CTD d'après ICH	13
Figure 2: Visualisation d'une séquence eCTD via un logiciel spécifique.....	15
Figure 3: Concept de la bioéquivalence	17
Figure 4: Les différentes commissions de l'EMA	22
Figure 5: Schéma simplifié de la procédure centralisée.....	25
Figure 6: Schéma simplifié de la procédure de reconnaissance mutuelle.....	26
Figure 7: Schéma simplifié de la procédure décentralisée.....	27
Figure 8: Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement au Maroc.....	32
Figure 9: Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement au Tunisie.....	39
Figure 10: Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement dans l'Algérie.....	53
Figure 11: Balance	69
Figure 12: pH mètre	69
Figure 13: HPLC	69
Figure 14: Bain Ultra son.....	69
Figure 15: Agitateur magnétique	69
Figure 16: Dissolu-test.....	69
Figure 17: Organigramme Continental Lab Pharm.....	71
Figure 18: Notice Amodex avant et après le changement de la composition de gélule.....	81
Figure 19: Etui Amodex avant et après le changement de la composition de gélule.....	82
Figure 20: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 remplie à 60 min.....	91
Figure 21: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 remplie à 60 min.....	92
Figure 22: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 remplie à 80 min.....	93
Figure 23: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 remplie à 80 min.....	94
Figure 24: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 vide à 60 min.....	95
Figure 25: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 vide à 60 min.....	96
Figure 26: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 vide à 80 min.....	97
Figure 27: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 vide à 80min.....	98
Figure 28: Profil de dissolution comparatif de l'Amoxicilline des deux gélules.....	103
Figure 29: Courbe de gauss de la dispersion des valeurs du pH des deux années 2016/2017.....	111
Figure 30: Diagramme d'Ishikawa.....	114
Figure 31: Courbe de gauss de la dispersion de dosage de l'Amoxicilline 2016/2017.....	116

Figure 32: Courbe de gaussie de la dispersion du pH avant le changement de CMC	117
Figure 33: Courbe de gaussie de la dispersion du pH après le changement de CMC.....	118
Figure 34: Courbe de gaussie de la dispersion du pH avec l'arôme MOC « ELSO 1 »	120
Figure 35: Courbe de gaussie de la dispersion du pH avec l'arôme MOC « SCIENTUM ».	121
Figure 36: Courbe de gaussie de la dispersion du pH avec l'arôme MOC « ELSO 2 »	122
Figure 37: Courbe de gaussie la dispersion du pH avant le changement de stéarate.....	123
Figure 38: Courbe de gaussie la dispersion du pH après le changement de stéarate	124
Figure 39: Carte de contrôle représente le dosage du P.A en (g) (Amodex 1g cp)	125
Figure 40: Carte de contrôle représente le pH du produit (Amodex 1g cp).....	126
Figure 41: Variation du pH en fonction de dosage d'Amoxicilline « Essai n°01 ».....	136
Figure 42: Variation du pH en fonction de dosage d'amoxicilline « Essai n°02 ».....	137
Figure 43: Variation du pH en fonction de dosage d'amoxicilline« Essai n°03 ».....	138

Liste des tableaux

Tableau I: Comparaison entre les procédures d'enregistrement des médicaments en Europe	28
Tableau II: Droits au profit du «budget général de l'état» avant la création de l'ANPP	50
Tableau III: Droits au profit du «budget général de l'état» après la création de l'ANPP	54
Tableau IV: Comparaison de la procédure d'enregistrement en Algérie avant et après la mise en place de l'ANPP	64
Tableau V: Informations sur le produit Amodex Gé 500 mg gélule	73
Tableau VI: Plan d'action de l'étape 2 de premier change contrôle	79
Tableau VII: Résultats des études de stabilité de lot 170041	86
Tableau VIII: Résultats des études de stabilité de lot 170042	87
Tableau IX: Les données relatives pour les deux lots étudiés	89
Tableau X: Spécifications et résultats du produit fini « T0 »	89
Tableau XI: Résultats de test de dissolution des deux lots en pourcentage dans le milieu de routine	90
Tableau XII: Résultats de dissolution des deux gélules vides en pourcentage dans le milieu de routine	95
Tableau XIII: Plan d'action de l'étape 2 de deuxième change contrôle	102
Tableau XIV: Statistiques de comparaison des profils de dissolution	103
Tableau XV: Comparaison entre l'ancien format NTA et le format CTD	108
Tableau XVI: Informations sur le produit Amodex Gé 1g comprimé dispersible	109
Tableau XVII : Calcul du nombre de lots	110
Tableau XVIII: Les résultats des paramètres calculés	111
Tableau XIX: Les constituants de produit Amodex des deux formulations	127
Tableau XX: Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources de CMC	127
Tableau XXI: Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources d'arôme	128
Tableau XXII: Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources de stéarate	129
Tableau XXIII: Les quantités d'Amoxicilline servant à réaliser les 5 formulations de la mesure du pH	133
Tableau XXIV: Les quantités d'Amoxicilline servant à réaliser les 5 formulations de dosage d'Amoxicilline	134

Tableau XXV: Résultats du pH des 3 essais.....	135
Tableau XXVI: Résultats de dosage d'amoxicilline des 3 essais.....	135

Glossaire

Biodisponibilité :

La vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Bioéquivalence :

Deux médicaments sont dits bio équivalents lorsque l'on n'observe pas de différence significative entre leur biodisponibilité.

Expertise :

Etudes et essais effectués en vue de vérifier que ce médicament possède bien la composition et les caractéristiques indiquées dans le dossier scientifique et technique.

La loi normale :

Approche probabiliste basée sur des calculs statistiques.

OOT :

Tout résultat généré qui est à l'extérieur des paramètres établis par le rapport de tendances analytiques de produit et /ou de l'historique de produit.

Ordre de production :

Autorisation décrivant le travail spécifique à effectuer dans l'atelier de production en fonction des délais, des priorités et les dates de début des opérations.

Procédure :

Manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus.

Processus :

Ensembles des activités corrélés ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie. (ISO 9000)

Spécification :

Liste des tests, de référence à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, intervalles ou autres critères pour les tests décrit.

Spécification interne :

Une spécification dont les normes ne sont pas définies ni dans la pharmacopée, ni dans USP, les normes sont établies suite au développement galénique.

Variation :

Une variation reprend les modifications apportées dans le dossier d'enregistrement d'un médicament donné.

Abréviations

AFMPS : Agence Fédérale des médicaments et des Produits de Santé.

AIFA : Agence Italienne du Médicament.

AMM: Autorisation de mise sur le marché.

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

API : Ingrédients Pharmaceutiques Actifs.

APR : Revues Annuelles des Produits.

AQ: Assurance Qualité.

AR: Affaires Réglementaires.

AUC: Area Under Curve.

BA : Bulletin d'Analyse.

BAT: Bon à tirer.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

CAT : Comité des Thérapies Avancées.

CCM : Code Communautaire de Médicament.

CEP : Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne.

CHMP:_Committee for Medicinal Products for Human Use.

CLP : Continental Lab Pharma.

CMC: Cellulose Microcristalline.

CMS: Concerned Member State.

COMP: Comité des Médicaments Orphelins.

CP: Centralised Procedure.

CS: Commissions Spécialisées.

CTD : Common Technical Document .

CTSP : Le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques.

CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DCP: Decentralised Procedure.

DE : Décision d'Enregistrement.

DMF: Drug Master File.

eCTD: Electronic Common Technical Document.

EEE : Espace Economique Européen.

EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques.

EMA: European Medicines Agency.

FDA: Food and Drug Administration.

FOB : Free On Board.

GMP: Good Manufacturing Practice.

HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products.

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography.

HSE: Hygiène, Sécurité, Environnement.

ICH : International Conférence on Harmonisation .

INAPI : Institut National Algérien de la Propriété Industrielle.

JPMA : l'Association Japonaise des fabricants de produits pharmaceutiques.

LCQ: Laboratoire de Contrôle Qualité.

LNCM: Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MHW: Ministère de la santé et du bien (Japon).

MRP: Mutual Recognition procedure.

MSPRH : Ministère de Santé, de la Population et de Réforme Hospitalière .

NA : Non Applicable.

NTA: Notice to Applicants.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

OOT: Out of Trend.

OP: Ordre de production .

PA: Principe active .

PCH : Pharmacie Centraux des Hôpitaux.

PCSU : Prix de Cession Sortie Usine.

PDCO: Paediatric Committee.

PF : Produit Fini.

PGHT : Prix de Gros Hors Taxe.

PhRMA: Association Pharmaceutical Research and Manufactures of America.

Pp: Performance potentielle.

PPA : Prix Public Algérien.

Ppk: Performance actuelle.

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

RMS: Reference Member State.

SC : Steering Committee.

USP: Pharmacopée des Etats Unis.

Introduction

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres, c'est un produit industriel particulier. Son utilisation peut avoir des conséquences graves en termes de santé publique et de sécurité, c'est pourquoi la totalité du cycle du médicament est très encadrée et confiée à la totale responsabilité du pharmacien. Il obéit à un statut réglementaire et législatif particulier, qui régit sa conception, son fabrication, sa conservation et sa distribution.

L'une des principales caractéristiques qui distingue les médicaments des autres produits de consommation en matière de sécurité est l'exigence d'une autorisation de mise sur le marché et d'un enregistrement préalable. Cette autorisation est délivrée à un fabricant après qu'il ait déposé un dossier dument élaboré, prouvant la qualité, la sécurité et efficacité du nouveau médicament proposé.

Donc, avant qu'un médicament ne puisse être commercialisé, il doit être évalué et approuvé par les autorités sanitaires.

En Algérie, la réglementation de médicament a subi plusieurs évolutions au cours des deux dernières décennies surtout avec la mise en place d'une nouvelle structure qui est l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques(ANPP).

Actuellement, les opérateurs de la pharmacie, à savoir les producteurs et les importateurs, s'adressent désormais à cette agence au lieu de la direction générale de la pharmacie au ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière pour déposer leurs dossiers d'enregistrement de médicaments.

L'ANPP est un organisme indépendant du ministère de la santé, il a sensiblement rajusté la procédure d'enregistrement des médicaments, vue la naissance récente de cette agence quels sont les réajustements apportés par cette dernière dans la réglementation des médicaments ?

Ce présent mémoire va exposer un exemple de renouvellement de deux dossiers d'enregistrement des laboratoires Continental Pharm dans l'objectif est de percevoir dans leur cas les principaux réajustements apportés par l'ANPP et ses exigences vis-à-vis les variations et les renouvellements de la décision d'enregistrement.

Introduction

Pour mieux cerner notre objectif, ce mémoire est porté à traité deux grandes parties :

Une partie bibliographique qui traite la réglementation pharmaceutique et principalement les différentes réglementations régissant l'enregistrement des médicaments dans quelques pays et l'Algérie permettant de faire une comparaison entre eux, elle est exposée en trois chapitres : le premier chapitre porte sur des généralités sur le médicament et son autorisation de mise sur le marché. Le deuxième chapitre présente une vue générale sur la réglementation des médicaments en Europe et dans les pays voisins (Maroc, Tunisie). Le troisième chapitre est consacré à l'étude de la réglementation de médicaments en Algérie avant et après la mise en place de l'ANPP pour terminer par un tableau comparant les deux processus d'enregistrement.

Une partie pratique divisée en deux parties :

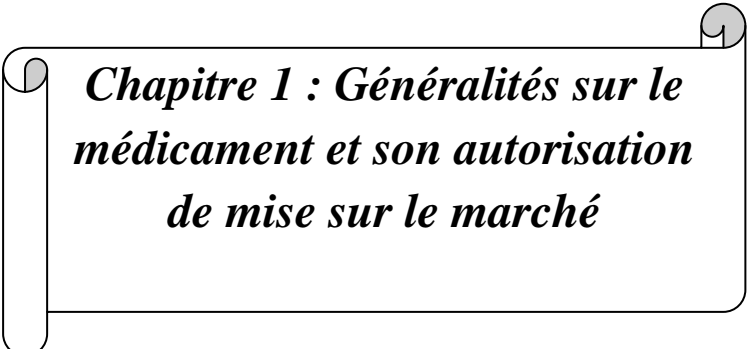
La première partie est axée sur le suivi d'un dossier de renouvellement d'enregistrement avec variation du produit Amodex® Gé 500 mg gélule jusqu'à l'obtention d'une approbation par l'ANPP et ses exigences vis-à-vis ce dossier.

La deuxième partie est consacrée à la préparation d'un dossier d'une variation due au changement de spécifications du pH de produit Amodex®1g, comprimé dispersible, après étude de tendance du pH selon les revues annuelles des produits APR, la recherche de la cause selon le diagramme d'Ichikawa ainsi que la solution.

Et enfin, nous clôturons par une conclusion générale.



**Etude
bibliographique**



***Chapitre 1 : Généralités sur le
médicament et son autorisation
de mise sur le marché***

I. GENERALITEES :

I.1 Définition d'une spécialité pharmaceutique :

«On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale» (1).

I.2 Définition d'un médicament :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques, en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» (2).

En fait, un médicament agit par l'intermédiaire de son (ses) principe(s) actif(s) représentant la partie active et qui sont en association à des excipients qui représentent la partie non active permettant la préparation et l'administration du médicament.

On entend par produits pharmaceutiques : (3)

- Les médicaments ;
- Les réactifs biologiques ;
- Les produits chimiques officinaux ;
- Les produits galéniques ;
- Les objets de pansement ;
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif ;
- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final ;
- Le précurseur qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme ;
- Tous autres produits nécessaires à la médecine humaine.

«Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments» (2).

I.3 Définition d'un médicament princeps :

On entend par médicament Princeps tout médicament incorporant pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif) (4).

I.4 Définition d'un médicament générique :

«On désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, dont au moins un dosage de la même forme a été enregistré conformément aux dispositions du présent décret, et qu'il n'est pas rapport au médicament de référence» (5).

Un médicament générique doit être similaire au produit pharmaceutique original, il doit répondre à 3 critères : (6)

- Avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que le médicament de référence ;
- Avoir la même forme pharmaceutique que le médicament de référence ;
- Avoir démontré sa bioéquivalence avec la spécialité de référence par des études de biodisponibilité appropriées.

Donc, un médicament générique est : (7)

- Une copie essentiellement similaire à un médicament original, qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation.
- Une copie issue à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé dont le brevet est expiré et tombe dans le domaine public.
- Commercialisé sous une dénomination commune internationale (DCI) et/ou sous une dénomination spéciale.

Autrement, le médicament générique n'est pas nécessairement identique au médicament original : il peut contenir des excipients différents de ceux du princeps à condition que cette composition en excipients n'affecte pas la bioéquivalence et présenter ainsi un aspect, une couleur ou un goût différent (8).

I.5 Les phases de développement d'un médicament :

Le médicament est caractérisé par un cycle de vie débutant par une période de recherche et développement, plusieurs années en amont de sa commercialisation.

Le développement d'un médicament est un processus très coûteux qui dure environ une dizaine d'années selon le type de molécule. Il se compose de différentes étapes, des premières études théoriques et in-vitro aux essais chez le patient (9).

I.5.1 Princeps :

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par les étapes suivantes : (10)

- ***Recherche de nouvelles molécules*** : la recherche des molécules candidat médicaments se base sur : La synthèse chimique, l'extraction à partir des produits naturels végétaux, biotechnologie.
- ***Essais précliniques*** : ces essais permettent de tester la molécule chez l'animal pour garantir l'effet pharmacologique, la non toxicité et aussi le devenir de médicament.
- ***Phase de conception*** : pré formulation et formulation, cette phase aboutit à la réalisation d'un lot prototype, appelé lot « pilote », dont les unités sont servies aux essais cliniques.
- ***Phase de développement clinique*** : permet de tester la molécule chez l'humain pour évaluer son efficacité, sa sécurité et sa tolérance.
- ***Etape d'enregistrement*** : une fois les essais cliniques sont terminés, validés et l'efficacité de médicament est prouvée. Le laboratoire prépare un dossier qui comporte une description détaillée et précise de médicament, déposé auprès de l'autorité compétente pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.
- ***Production et commercialisation*** : après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, la production passe à l'échelle industrielle pour reproduire des milliers ou des centaines de milliers d'exemplaire de prototype.

I.5.2 Générique :

A l'issue de la période d'exclusivité du princeps, c'est-à-dire quand le médicament tombe dans le domaine public, tout autre laboratoire pharmaceutique peut à son tour produire le

médicament sous une forme qui va copier le médicament original. C'est cette copie de l'original que l'on désigne par le terme de **médicament générique**(4).

De même que le princeps, le développement d'un médicament générique passe par les mêmes étapes. Tout d'abord, il est basé sur l'étude préliminaire des caractéristiques du principe actif et de la spécialité de référence, les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, sont établis, par le biais des renseignements tirés du produit princeps.

Il existe cependant quelques différences qui résident dans la méthode d'évaluation des formules fabriquées et du procédé de fabrication (11).

I.6 La réglementation pharmaceutique :

Etant donnée la nature spéciale des médicaments, il est impératif qu'ils ne soient pas traités comme de simples denrées commerciales, c'est pourquoi les gouvernements doivent mettre en place des autorités nationales de réglementation pharmaceutique pour assurer que ce domaine est efficacement réglementé, dans le but de protéger et promouvoir la santé publique.

I.6.1 Définition d'une réglementation pharmaceutique :

La réglementation pharmaceutique est un processus qui intègre plusieurs activités complémentaires, qui se renforcent mutuellement et qui visent toutes à garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments, ainsi que la conformité aussi bien éthique, technique de l'information donnée sur le produit (12).

I.6.2 Les principales raisons d'une réglementation pharmaceutique:

La réglementation pharmaceutique était nécessaire pour plusieurs raisons parmi les quelles:
(13)

- Il existe une « asymétrie » de l'information entre d'une part les fabricants et vendeurs de médicaments et d'autre part les patients et consommateurs puisqu'ils ne choisissent pas leurs médicaments eux-mêmes, qui ne sont pas en mesure de procéder à une évaluation indépendante de la qualité, de l'innocuité ou de l'efficacité de leurs médicaments.

- Des patients désireux d'être guéris et déjà gravement atteints pourraient acheter des médicaments inefficaces voire toxiques à tout prix.
- Le mauvais usage ainsi que la pénurie de médicaments tels que des antibiotiques peut avoir des répercussions graves sur la santé individuelle et publique.
- Considérations financières : quand le prescripteur des médicaments est celui le dispensateur ou le vendeur il peut y avoir pour lui un conflit d'intérêts entre les gains tirés de la vente des médicaments et son devoir professionnel de conseiller le patient le mieux possible.

Une réglementation est nécessaire pour assurer que ces interactions n'influent pas de façon défavorable sur l'issue du traitement.

II. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHEE :

II.1 Définition :

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire pharmaceutique puisse mettre en vente un médicament sur le marché. Elle est délivrée pour une période de 5 ans, renouvelable par périodes quinquennales. Elle peut faire l'objet d'une modification ou d'un retrait en fonction d'avancées scientifiques (14).

En vue de l'octroi de cette autorisation, le futur titulaire ou le demandeur d'AMM doit constituer une demande par le biais du dépôt d'un dossier auprès de l'autorité compétente du pays qui rassemble l'ensemble des données expérimentales et analytiques prouvant la qualité, a sécurité et l'efficacité du médicament proposé.

Ce dossier de demande d'AMM contient un grand nombre d'informations, classées selon trois catégories : (15)

- Qualité : fournit les informations sur la composition, la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité.
- Sécurité : se décompose en deux sous-parties :
 - « Innocuité », qui rassemble les données toxicologiques.
 - « Résidus », qui présentent la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse.

- Efficacité : expose les essais précliniques et cliniques soumises aux autorités de santé compétentes, en vue de démontrer si le rapport bénéfice/risque du médicament est considéré comme favorable.

Le dossier doit être présenté selon un format standardisé « appelé CTD : Common Technical Document » dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités.

II.2 Commun Technical Document :

II.2.1 Définition :

Le format du document technique commun 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 l'ICH. C'est la guideline M4 qui a permis aux industriels de soumissionner des demandes d'AMM sous le même format à fin d'optimiser les ressources et le temps consacré à la préparation du dossier (16).

Ce format est devenu obligatoire en Europe à partir de 2003 pour tout type de demande d'AMM indépendamment des procédures et pour tout type de produit (médicament, vaccin, médicament à base de plantes...) qu'ils soient princeps ou génériques. Elle remplace l'ancien format NTA (Notice To Applicant) qui était composé de quatre parties : (Partie I : Informations administratives ; Partie II : Pharmaceutiques ; Partie III : Sécurité ; Partie IV : Efficacité) (17).

Le format NTA existe toujours dans l'Union Européenne (UE) mais elle est réservée uniquement pour les médicaments vétérinaires (18).

II.2.2 La réglementation régissant le CTD: (International conference on harmonisation : ICH) :

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) est une initiative régionale soutenue par les organismes de réglementation pharmaceutique et les associations d'industrie des trois grandes zones économiques du monde, à savoir les Etats-Unis d'Amérique, l'Union Européenne et le Japon.

II.2.2.1 Mise en place :

Suite à la très grande disparité dans les dossiers d'enregistrement entre les différents pays, tant sur le format que sur les documents demandés, la naissance de l'ICH a eu lieu lors d'une réunion en avril 1990 à Bruxelles sur l'initiative de la Fédération Internationale des Industries du Médicament entre les représentants des trois pays cités précédemment (19).

II.2.2.2 L'organisation et les parties fondatrices d'ICH:(20)

De manière assez schématique, l'ICH est composé d'un comité d'organisation ou « Steering Committee (SC) », de coordinateurs, d'un secrétariat, de Groupes de Travail d'Expert et Groupe de Coopération Globale.

Le comité d'organisation est responsable de sa gouvernance. Il est composé de six parties qui sont :

❖ Les représentants des autorités réglementaires des trois régions :

- Commission Européenne (Europe).
- Food and Drug Administration FDA (Etats- Unis).
- Ministère de la santé et du bien MHW(Japon).

❖ Les représentants de l'industrie pharmaceutique :

- EFPIA (Europe)
- PhRMA (Etats-Unis)
- JPMA (Japon)

Sont également présents dans cette conférence des observateurs de l'OMS, de l'Espace Economique Européenne (EEE) et du Canada.

Les groupes de travail de l'ICH sont composés de membres désignés par chacune des six parties, ainsi que de membres désignés par les observateurs. Ils se répartissent en quatre domaines :

- Le domaine Q (Quality), traitant la qualité des médicaments ;
- Le domaine S (Safety), traitant la sécurité des médicaments ;
- Le domaine E (Efficacy), traitant l'efficacité des médicaments ;
- Le domaine M (Multidisciplinary), traitant des sujets divers.

II.2.2.3 *Le but de l'ICH : (21)*

La mission de l'ICH est de formuler des recommandations en vue d'une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques. L'harmonisation est réalisée grâce à l'élaboration de lignes directrices.

Et ce afin d'atteindre ces objectifs :

- Améliorer l'efficacité et réduire les coûts et délais de développement et d'enregistrement d'un médicament. Le format de soumission étant le même, les industriels n'ont pas à écrire plusieurs dossiers d'enregistrement selon les zones, ce qui minimise le temps pour arriver à la soumission et à la commercialisation ;
- Protéger la santé publique, éviter la duplication des expériences auxquelles on procède durant la recherche et le développement ... sans altérer la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- Arriver à une harmonisation de l'interprétation et l'évaluation des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM.

II.2.2.4 *Succès de l'ICH :*

Depuis sa mise en place, l'ICH a finalisé : (22)

- **Lignes directrices** : plus de 60 lignes directrices harmonisées ont été élaborées en rapport avec : *-Quality - Safety - Efficacy – Multidisciplinary*.
- **CTD** : Le document technique commun (CTD) décrit le format commun pour la préparation d'un dossier bien structuré pour les demandes qui seront soumises aux autorités.
- **eCTD** : Le document technique commun électronique (eCTD) a été développé pour la soumission électronique du document technique commun afin de faciliter la communication électronique internationale grâce à la fourniture de normes électroniques pour le transfert des informations réglementaires.
- **MedDRA**: est un dictionnaire hautement spécifique et standardisé regroupant les termes employés par les régulateurs et les industriels tout au long des processus de développement et d'enregistrement des médicaments, notamment sur le plan de la sécurité (23).

II.2.3 Modules du CTD:

Le CTD est composé de cinq modules, souvent représentés en pyramide. Cette représentation permet de noter la correspondance entre les différents items du module 2 et les modules 3, 4 et 5 (16).

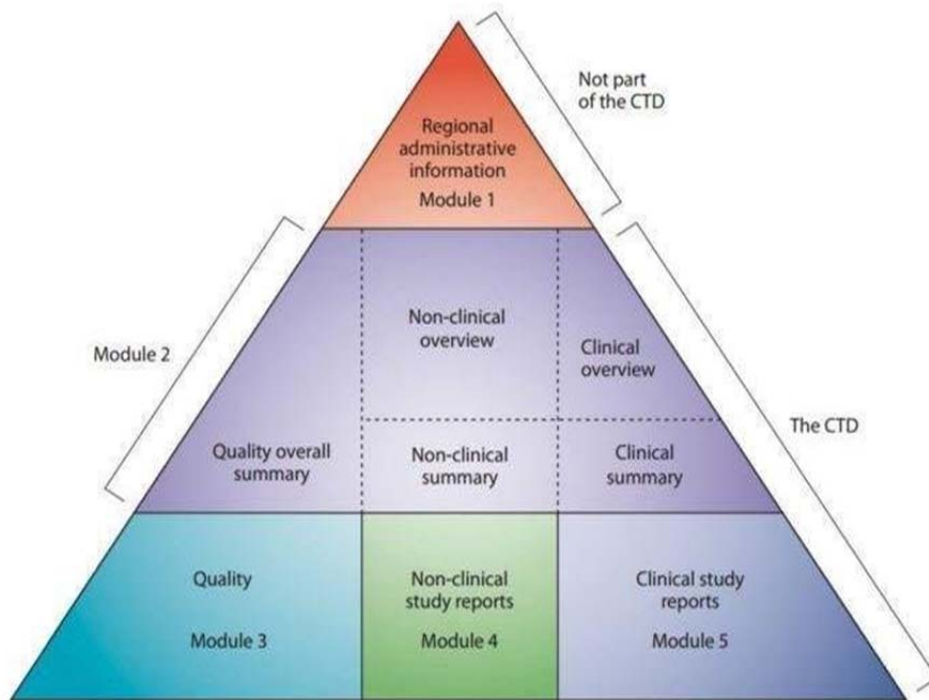


Figure 1: Pyramide du CTD d'après ICH (16).

✓ Partie « NON CTD » :

Module 1 : Il s'agit d'un module administratif « régional » regroupant des données différentes selon les zones, notamment le formulaire administratif relatifs à la firme pharmaceutique et à la prescription ainsi que les documents annexes tel que le Résumé Caractéristique de Produit(RCP), l'étiquetage et la notice (16).

✓ Partie « CTD » :

Module 2 : Il s'agit d'un résumé du CTD : Résumé des études sur la qualité, précliniques et cliniques. Il est composé de sept sections et de nombreuses sous sections qui sont soit des présentations générales, soit des résumés des études cliniques et non cliniques (16). (Voir Annexe 1).

Il est régi par les guidelines ICH M4Q (R1) au sujet de la Qualité (24), ICH M4S (R2) relative à la Sécurité (25) et ICH M4E (R2) relative à l'Efficacité du médicament (26).

Module 3 : Données relatives à la qualité.

Sa structure est décrite dans la guideline ICH M4Q (R1) (24) (27).

Il est constitué principalement de deux parties :

- Celle traitant la substance active. (La partie 3.2.S.)
- Et celle traitant le produit fini. (La partie 3.2.P.)

On trouve dans cette rubrique les informations suivantes : composition, procédé de fabrication, contrôle des matières premières (substance active et excipients) contrôle du produit fini. (Voir Annexe 2).

Module 4 : Résultats des études précliniques sur l'animal.

Son plan est décrit dans la guideline ICH M4S (R2) relative à la sécurité d'emploi du médicament et sa constitution est détaillée en Annexe Module 4 (25). (Voir Annexe 3).

Module 5 : résultat des études cliniques.

Ce module est décrit par la guideline ICH M4E (R1) relative à l'Efficacité du médicament qui a été remplacée le 5 Août 2015 par la guideline ICH M4E (R2) (26).(Voir Annexe 4).

II.2.4 PRESENTATION DE LA SOUMISSION DU FORMAT CTD :

II.2.4.1 La soumission «papier»: (28)

Elle est accompagnée du dépôt des modules concernés du Common Technical Document (CTD) sur support papier.

En plus, le demandeur doit également fournir le dossier sur un ou plusieurs supports électroniques (CD ou DVD).

Cependant, le dossier de référence est le dossier sur support papier.

II.2.4.2 La soumission « électronique »:

Elle est accompagnée du dépôt des modules concernés du CTD uniquement sur support électronique (28).

➤ L'électronic Common Technical Document (eCTD): (29)

Comme son nom l'indique l'eCTD est la version électronique du CTD dont le format et le contenu ont été définis et développés par le groupe de travail d'expert ICH M2.

Les principaux intérêts de cette version électronique du CTD sont:

- L'économie de papier.
- La navigation facile dans le document à l'aide des références croisées entre les différentes parties.
- Le gain de place lors de l'archivage des dossiers mais aussi la facilité de transfert des données.

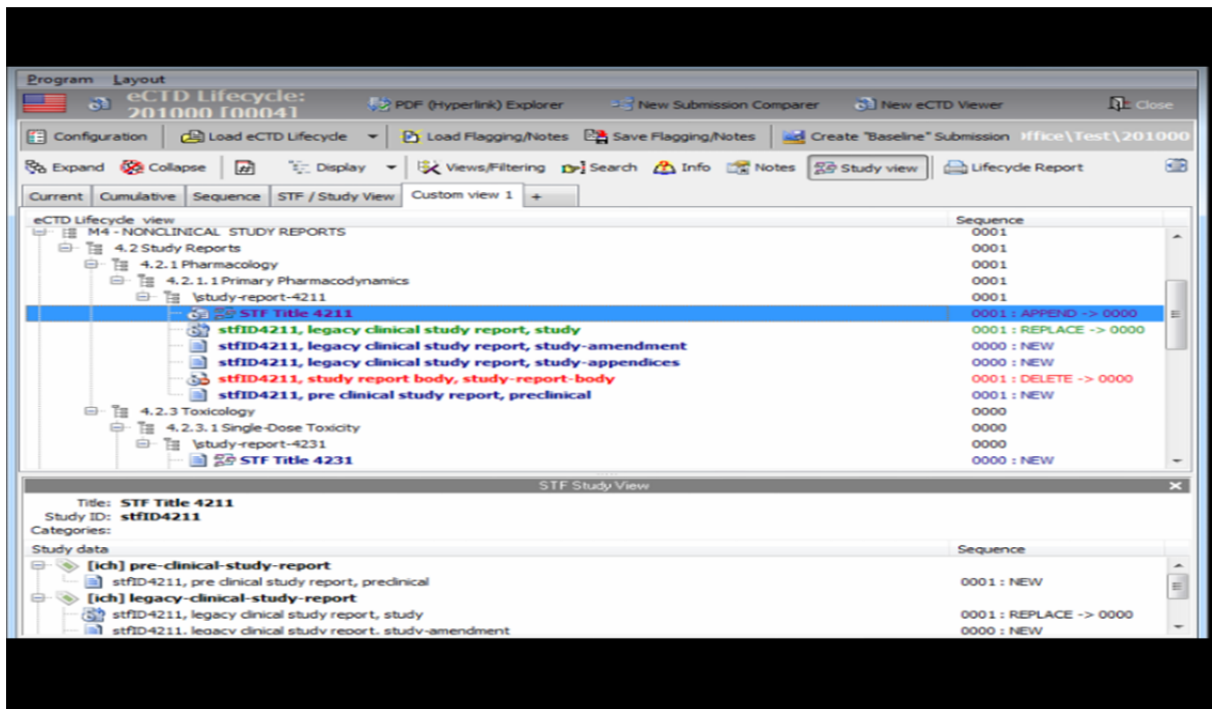


Figure 2 : Visualisation d'une séquence eCTD via un logiciel spécifique (30).

II.3 Les annexes de l'AMM : (31)

Les documents présents dans les annexes de la décision d'AMM font partie intégrante de l'AMM octroyée et sont évalués au même titre que l'ensemble du dossier.

A. Annexe I: le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est décrit à l'Article 11 du CCM (code communautaire de médicament) Le RCP est composé de douze parties et permet d'avoir un « résumé » des indications, conditions d'utilisation, forme galénique, propriétés du médicament, contre-indications, effets indésirables... etc.

B. Annexe IIA : noms et adresses des fabricants de la substance active d'origine biologique (si applicable) et du fabricant responsable de la libération des lots ;

C. Annexe IIB : conditions relatives à l'AMM ;

D. Annexe IIIA : étiquetage ;

E. Annexe IIIB : notice d'utilisation. La notice, avant d'être soumise dans le dossier, aura fait l'objet d'un test de lisibilité afin de démontrer qu'elle est compréhensible par les patients.

II.4 Particularité du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique et les études de bioéquivalence :

Selon l'article 5121 de code de santé public, pour qu'un médicament soit un générique, il faut que « sa bioéquivalence avec la substance de référence soit démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Les essais de bioéquivalence permettent d'assurer que le devenir de principe actif est équivalent entre le générique et le princeps.

L'étude est le plus souvent réalisée chez des volontaires sains pour réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie et dans des conditions standardisées généralement à jeun pour éviter l'influence de la nourriture.

Elle consiste à comparer, après administration du médicament générique ou du médicament d'origine, la concentration plasmatique du principe actif avec un intervalle approprié d'administration permettant l'élimination complète de premier médicament avant l'administration de second (32).

Chaque sujet reçoit une dose du princeps, puis la même dose du générique, Aussi chaque volontaire sera son propre témoin, on parle d'un essai croisé. Après chaque administration, des prélèvements sanguins sont réalisés pour permettre la mesure de l'évolution de la concentration sanguine du principe actif au cours du temps (33) (34).

A partir de ces résultats de dosage plasmatiques, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les biodisponibilités des 2 médicaments. Cette comparaison s'appuie sur une analyse statistique des paramètres suivants :

- La concentration maximale (noté C_{max}) qui permet d'apprécier la vitesse avec laquelle le principe actif atteint l'organisme.

- L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours de temps (noté AUC), qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation générale.

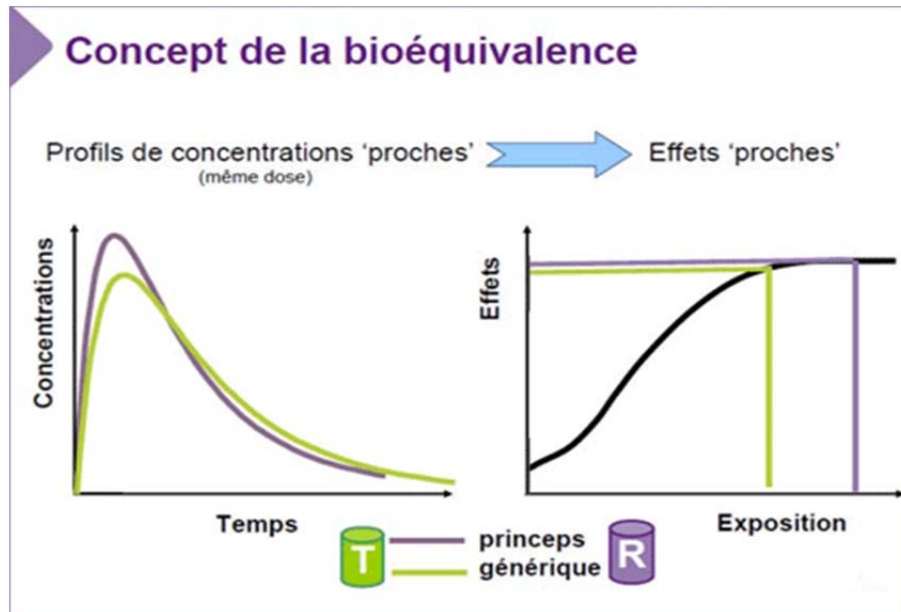


Figure 3: Concept de la bioéquivalence(32).

On dit que deux médicaments sont **bio équivalents** lorsque l'intervalle de confiance à 90% ratio générique/référence de ces valeurs se trouve entre (80% et 125%).

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, la faible variation de dose ou de concentration peuvent engendrer de différences importantes d'efficacité ou de tolérance, donc l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence est resserré (90% - 111,11 %) (32).

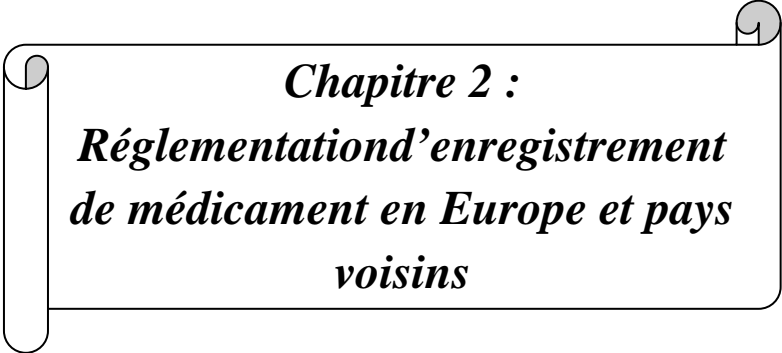
Le dossier de bioéquivalence fourni pour la demande d'AMM de générique doit contenir : (32)

- Description le plan expérimental suivi pour l'essai de bioéquivalence ;
- Les validations analytiques réalisées ;
- Les résultats des paramètres pharmaco cinétique calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.

✓ *Cas particulier :*

L'étude de bioéquivalence n'est pas toujours nécessaire, citant le cas des médicaments administrés par voie intra vasculaire. Pour ces médicaments, il n'y pas de phase d'absorption

et la totalité de médicament administrés est bio disponible puisque toute la dose est directement présente dans la circulation sanguine. Dans ce cas, la bioéquivalence est évidente et le dossier pharmaceutique apporte seulement la preuve de la similarité sur les aspects (32).



***Chapitre 2 :
Réglementation d'enregistrement
de médicament en Europe et pays
voisins***

I. Réglementation d'enregistrement des médicaments en Europe :

I.1 Les autorités de santé en Europe : Rôle et organisation :

I.1.1 L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA)

L'Agence européenne des médicaments est une agence décentralisée de l'Union Européenne ne faisant pas partie de la Commission Européenne, institué par le règlement 2309/93/CE12 du 22 juillet 1993(35).

I.1.1.1 Mise en place :

Elle a été créé le 1 er Janvier 1995 sous la dénomination d'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA)(36).

Elle est située à Londres(37), emploie 3500 experts européens répartis dans différentes commissions. Elle est le centre d'un véritable réseau du médicament européen qui comprend les autorités de santé de tous les pays membres, la Commission Européenne, le Parlement Européen et les autres agences délocalisées.

De plus, elle collabore avec des autorités de santé hors de l'Europe et l'Organisation Mondiale de la Santé(36).

Mais c'est la commission administrative européenne qui prend la décision sur l'octroi ou le refus d'AMM.

I.1.1.2 Fonctions:(38)(39)(40)(41)

- La protection et la promotion de la santé humaine et animale à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments humains et vétérinaires.
- L'émission des opinions sur la base de critères scientifiques des médicaments entrant uniquement dans le champ d'application de la procédure centralisée.
- La surveillance de la sécurité des médicaments en permanence grâce à un réseau de pharmacovigilance.
- Les comités de l'Agence sont aussi impliqués dans les procédures d'arbitrage, pour résoudre des problématiques liées à la sécurité ou la balance bénéfice-risque d'un

médicament ou d'une classe de médicaments, lorsque les états membres n'arrivent pas à se mettre d'accord.

- L'Agence est sollicitée afin d'émettre une recommandation pour une position harmonisée dans toute l'Union Européenne.
- La coordination des inspections demandées par ses comités dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou des référés.
- La publication et l'élaboration des directives sur les exigences en matière de tests de qualité, de sécurité et d'efficacité.
- La contribution aux activités internationales de l'union Européenne par son travail avec la pharmacopée Européenne, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), et les conférences trilatérales sur l'harmonisation des AMM au niveau mondiale, réunissant l'Union Européen, le Japon et les Etats Unis (ICH).
- Le soutien scientifique et technique pour la coopération entre les états de l'union européen et avec les pays tiers.

1.1.1.3 Organisation :(42)

L'EMA est dirigée par un comité directeur composé de 35 membres qui donne les orientations à suivre, vote le budget de l'agence et agit dans l'intérêt de l'Union Européenne et non dans celui des pays dont les membres sont issus. Elle comporte également sept commissions scientifiques composées de membres venus de toute l'Europe, certains incluant des représentants de patients et de médecins.

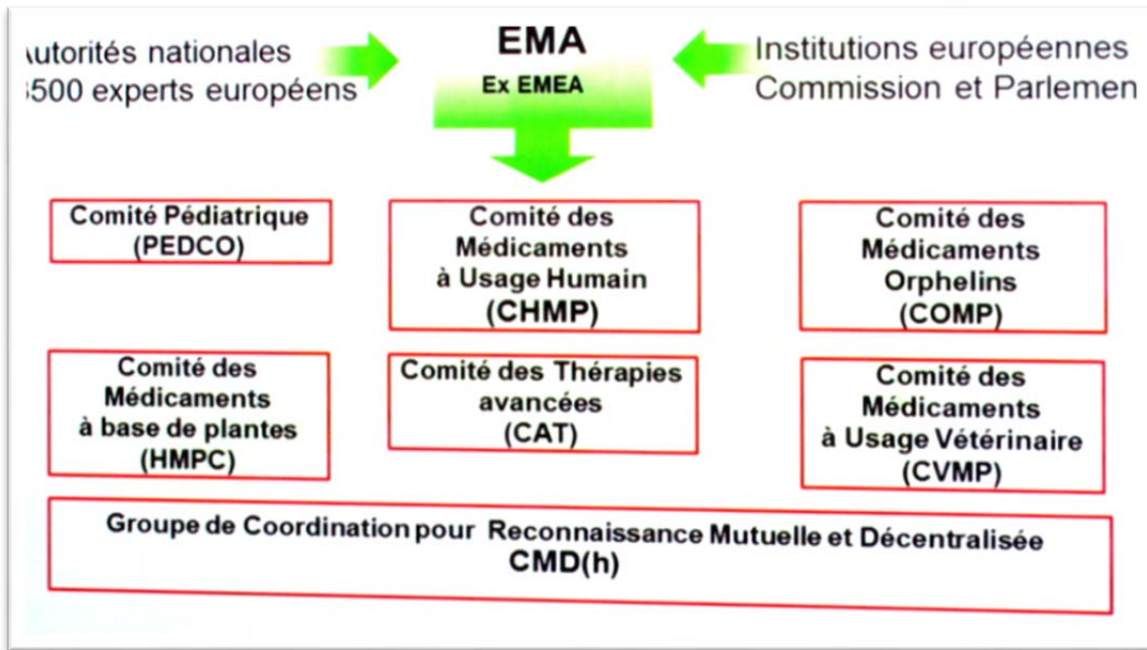


Figure 4 : Les différentes commissions de l'EMA.

Ces comités sont chargés de l'évaluation scientifique des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché soumis par les laboratoires pharmaceutiques, ainsi que de fournir des avis sur les référés et d'autres questions ayant une incidence sur la santé publique, à la demande des états membres, la commission européenne ou le Parlement européen.

I.1.2 Les agences nationales :

L'Agence Européenne des Médicaments n'autorise que les médicaments entrant dans le champ d'application de la procédure d'enregistrement centralisée en émettant une opinion à la Commission Européenne. Les autres médicaments sont autorisés par les agences nationales de chaque pays membre de l'Union Européenne(39).

- ✓ En France, c'est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est l'autorité nationale compétente(43).
- ✓ En Italie, L'AMM est délivrée par le Ministère de la Santé après l'évaluation conduite par l'Agence Italienne du Médicament (AIFA) (44).
- ✓ En Belgique, cette autorité nationale est représentée par l'Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) (45).

En plus des autres Etats membre tel que : l'Espagne (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios ou l'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé) ;

Suède (Agences des produits médicaux) ; Suisse (Agence suisse des produits thérapeutiques)etc.(46).

I.2 Les procédures d'enregistrement des médicaments à usage humain en Europe :

En vue de l'obtention de l'AMM, les laboratoires pharmaceutiques doivent rédiger des dossiers d'AMM et enregistrer les médicaments selon des procédures bien définies.

Les procédures peuvent être de deux types : nationales ou communautaires.

De nos jours, les procédures communautaires, réalisées à l'échelle de plusieurs, voire tous les pays de l'Union Européenne, sont privilégiés puisqu'elles permettent l'enregistrement d'un médicament simultanément dans plusieurs pays.

I.2.1 La procédure nationale :

Cette procédure permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché valable pour un seul état membre. Elle s'applique qu'aux demandes de mise sur le marché des médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national via ses autorités réglementaires (47).

Elle n'est plus privilégiée pour les nouvelles molécules, mais reste toutefois utilisée dans certains cas: (48)

- Nouvelle demande d'AMM : (Extension de gamme de médicaments déjà commercialisés, Médicament générique.)
- Variation d'AMM nationale.

Chaque autorité de santé établit sa procédure et les documents qui lui sont nécessaires pour l'évaluation, mais elle doit rendre un avis en 210 jours.

I.2.2 Les procédures communautaires :

Les procédures communautaires sont les procédures d'enregistrement au niveau européen. Elles sont au nombre de trois :

- La procédure centralisée (CP) ;
- La procédure décentralisée (DCP) ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP).

Par opposition aux procédures nationales, elles permettent d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays de l'Espace Economique Européen (EEE) à la fois (49).

1.2.2.1 La procédure centralisée (CP) :

Cette procédure permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les états membres de l'union européenne.

Elle est obligatoire pour certains médicaments tels que :(49)

- Tous les médicaments issus des biotechnologies, les bio similaires, ou de thérapies innovantes ;
- Les médicaments orphelins (destinés aux maladies orphelines tels que la leucémie myéloïde, dystrophie musculaire de Duchenne, carcinome à cellules rénales) ;
- Les médicaments qui contiennent une substance active entièrement nouvelle indiqués dans les traitements de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et d'autre dysfonctionnements immunitaires et les maladies virales.

Elle est optionnelle pour d'autres tels que : (49)

- Les autres médicaments contenant une nouvelle substance active ;
- Les médicaments représentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou bien un intérêt au niveau communautaire ;
- Les génériques de princeps autorisés par procédure centralisée ;
- Certains médicaments à usage pédiatrique.

Pour les médicaments n'appartenant à aucune de ces deux catégories, il n'est pas possible d'accéder à la procédure centralisée.

Cette procédure a été rendue obligatoire pour tous ces médicaments afin que les habitants de chaque état-membre de l'EEE puisse avoir accès aux traitements innovants et non seulement ceux des pays où le laboratoire pharmaceutique a décidé de soumettre le dossier (49).

La demande est déposée directement à l'agence européenne du médicament, est traitée par le CHMP, celui-ci doit rendre un avis dans un délai de 210 jours auprès de la commission européenne. En cas d'avis favorable, cette dernière doit notifier et publier l'AMM dans les 67 jours (50).

Avec cette procédure, il y a ainsi un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, et des supports d'information patient (RCP et Notice) communs dans toute la communauté(51).

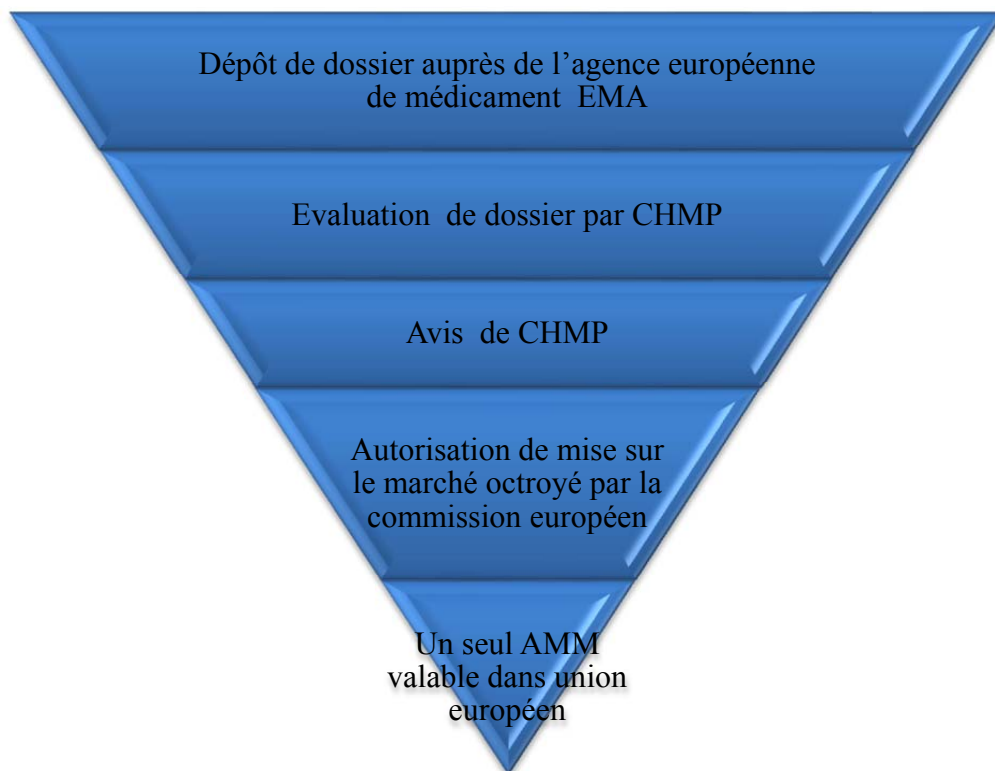


Figure 5 : Schéma simplifié de la procédure centralisée.

1.2.2.2 La procédure par reconnaissance mutuelle (MRP) :

Cette procédure doit être utilisée afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs états membres pour un médicament, dans le cas où celui-ci a déjà une AMM nationale dans un autre état membre de la demande.

Lors de cette procédure, le pays dans lequel le médicament a déjà obtenu une première AMM est chargé de son évaluation et est appelé état membre de référence (RMS) ; les autres pays candidats à l'extension de l'AMM sont appelés états membres concernés(CMS)(52).

La MRP comporte trois phases : (53)

- ✓ Une phase nationale de 210 jours se déroulant dans le RMS à laquelle il faut rajouter une période pour la rédaction du rapport d'évaluation (90 jours).
- ✓ Une phase européenne de 90 jours pour que les CMS rendent leur décision pour l'obtention ou non de l'AMM.
- ✓ Une phase nationale de 30 jours, dans les CMS cette fois-ci.

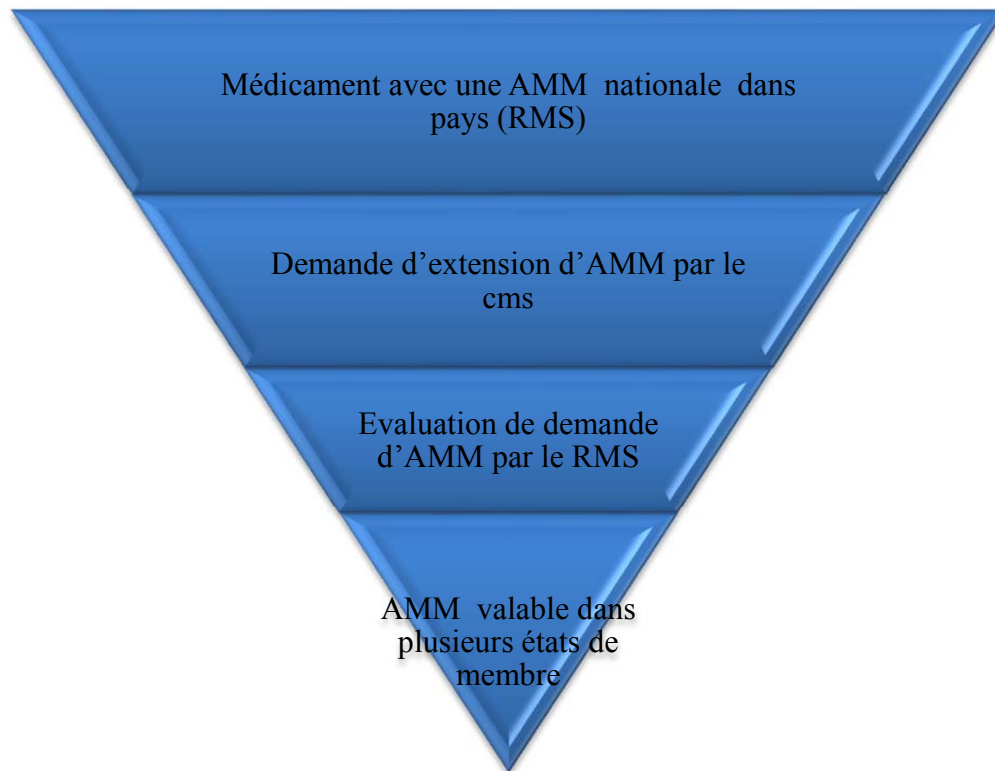


Figure 6: Schéma simplifié de la procédure par reconnaissance mutuelle.

1.2.2.3 La procédure décentralisée (DCP):(54)

Cette procédure a pour but d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs états membres européenne en même temps. Il n'y a pas d'AMM préexistante en Europe.

Le champ d'application de DCP est identique à celui de la procédure de reconnaissance mutuelle, mais elle est plus rapide et contraignante que ce dernier.

L'évaluation est faite par l'état Membre de référence(RMS) choisi par le demandeur et les états membres concernés(CMS) en même temps.

La procédure se décompose en trois phases :

- ✓ Une phase nationale de 120 jours à l'issue de laquelle l'RMS doit rédiger un rapport d'évaluation et des propositions de RCP, notice et étiquetage. Cette phase contient une phase d'arrêt de l'horloge pouvant durer de 3 à 6 mois (ou plus si justifié).
- ✓ Une phase européenne d'évaluation en 90 jours, impliquant les CMS.
- ✓ Une phase d'octroi de l'AMM par les Etats concernés de 30 jours.

Si un consensus n'est pas obtenu à l'issue de la procédure (120 +90 jours), une phase de pré-arbitrage et d'arbitrage peuvent avoir lieu.

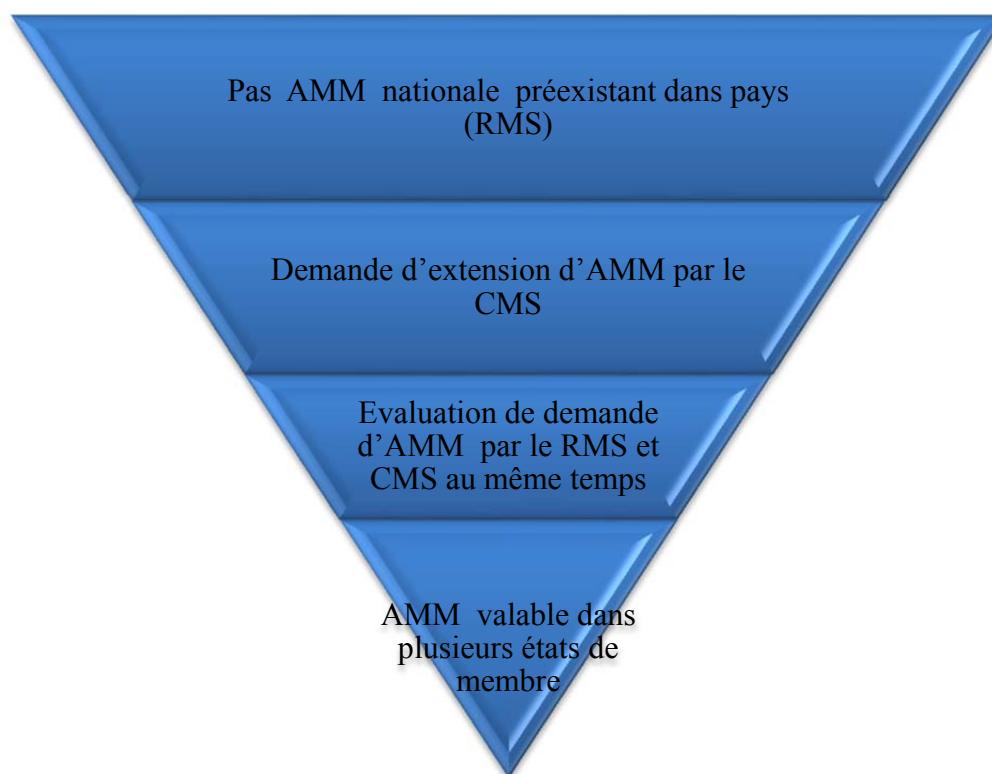


Figure 7 : Schéma simplifié de la procédure décentralisée.

I.2.3 Comparaison entre les différentes procédures d'enregistrement des médicaments en Europe :

Tableau I : comparaison entre des procédures d'enregistrement des médicaments en Europe:

Type de procédure	Nationale	Centralisée	Reconnaissance Mutuelle	Décentralisée
Agence concernée	Agence nationale.	EMA.	Agence du RMS.	
Type de demande d'AMM	Nouvelle.	Nouvelle (champ obligatoire ou facultatif).	AMM déjà octroyée par le RMS: extension à d'autres pays.	Nouvelle.
Etats concernés	Etat concerné par la demande.	Tous les Etats Membres de l'UE (+Norvège et Islande).	CMS désignés par le laboratoire.	

Autorité délivrant l'AMM	Autorité nationale	Commission Européenne.	Autorité nationale.	
Durée de procédure	210 jours	210 jours.	210 jours (Pour obtention d'une AMM nationale) + 90 jours de MRP+30 jours de la phase nationale	120 jours+90 jours+ 30 jours de la phase nationale

I.3 La composition du dossier d'AMM :

Le dossier doit être présenté selon un format standard dit CTD (Common Technical Document). Ce format est commun pour tous les états de l'espace économique européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales(17).

Les modules 2, 3,4 et 5 sont communs pour tous les pays et sont décrits dans les annexes, tandis que le module 1 se diffère d'un pays à un autre.

❖ *Etude détaillée du module 1: (55)*

Le contenu de module 1 est défini par la commission européenne après consultation des autorités compétents des états membres de l'agence Européenne.

Il contient les éléments suivants :

-*La lettre de couverture* : elle a pour but de présenter brièvement le contenu du dossier et de préciser tout élément pouvant intéresser les évaluateurs du dossier.

- *La table des matières* : elle présente l'ensemble des modules soumis pour le dossier.

- *L'Application Form(Formulaire)* : Les différentes rubriques du formulaire doivent être remplies par le demandeur.

-*L'information Produit* : elle comprend le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et la notice. En effet, des templates, mis à disposition par l'agence européenne du médicament, existent pour la mise en page de ces documents et doivent être utilisés par les demandeurs.

-Informations concernant les experts : les experts doivent rédiger des rapports détaillés sur les documents constituant les modules 3, 4 et 5.

- Exigences particulières pour certains types de demande : cette partie concerne les dossiers dits bibliographiques, les dossiers portant sur les génériques, hybrides et bios similaires, les demandeurs qui souhaiteraient la période d'exclusivité, une AMM pour circonstances exceptionnelles, une AMM conditionnelle. Des documents spéciaux sont requis pour ces différents cas.

- Evaluation du risque environnemental.

-Informations relatives aux données d'exclusivité pour les médicaments orphelins : cette section est requise uniquement pour les médicaments ayant obtenu une désignation orpheline mais également pour les médicaments qui proposent une indication similaire à celle d'un médicament orphelin déjà autorisé.

- Informations relatives à la pharmacovigilance : le système de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risque qui seront mis en place par le demandeur doivent être détaillés.

-Informations relatives aux essais cliniques: une déclaration certifiant que les essais cliniques réalisés en dehors de l'Union Européenne sont conformes aux exigences de la Directive 2001/20/EC.

-Informations relatives aux exigences pédiatriques: les données relatives aux informations pédiatriques doivent être insérées dans cette section du module 1.

II. Réglementation d'enregistrement des médicaments au Maroc:

II.1 Les autorités de santé au Maroc :

II.1.1 Le ministère de la santé :

Il veille à la sécurité sanitaire en général, en particulier celles des médicaments en assurant leurs disponibilités à travers un approvisionnement régulier (56) (57).

Il s'engage à appliquer dans toute leur rigueur, les textes législatifs et les dispositions réglementaires en matière d'enregistrement de contrôle de qualité des médicaments (58).

II.1.2 La direction de pharmacie et de médicament :

Elle constitue l'outil technique, d'expertise et d'appui aux décisions du ministre de la santé dans les domaines des médicaments, des produits de santé et la gestion de risque sanitaire lié à ces produits (57).

II.1.3 Le laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM):

LNCM joue un rôle incontournable et déterminant dans le processus de qualité, d'évaluation technique et d'expertise (57).

Ses activités s'articulent autour des déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques (59).

II.1.4 La Commission nationale des AMM :

La commission siège auprès de la direction du médicament et de pharmacie, a pour mission, de donner un avis, au ministère de santé concernant l'intérêt thérapeutique du médicament en vue de le mettre sur marché (60).

II.2 La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain au Maroc :

Il existe une procédure unique pour l'enregistrement des médicaments à usage humain au Maroc dont les étapes sont les suivantes:

II.2.1 Dépôt du dossier :

Le représentant de l'industrie pharmaceutique dépose une lettre de demande au bureau d'ordre, précisant le sujet de demande et les pièces y jointes (61).

La lettre de demande est adressée au ministère de santé (DMP) pour juger la recevabilité de dossier après une vérification préliminaire de l'ensemble des documents de dossier (62).

Tout dépôt de dossier d'AMM auprès des autorités compétentes doit être accompagné par le versement d'un droit d'enregistrement (61).

II.2.2 Evaluation de l'intérêt thérapeutique :

Après la recevabilité de dossier, la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché donne un avis sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité.

En cas d'avis favorable, un accord de principe est établi et délivré par le DMP à l'établissement pharmaceutique industriel, qui sera transformé après déclaration de la conformité des analyses à une AMM (57).

II.2.3 Evaluation de dossier qualité :

Le dossier est évalué par le laboratoire national de contrôle des médicaments, après l'avis favorable de la commission sur l'intérêt thérapeutique (57).

Le ministère de la santé informe l'établissement pharmaceutique industriel pour déposer des échantillons dans les 60 jours pour le contrôle analytique (63).

II.2.4 Octroi AMM :

Le ministère de la santé délivre l'autorisation de mise sur le marché à l'établissement pharmaceutique industriel concerné dans d'un délai maximum de 15 jours. L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée de 5ans (64).

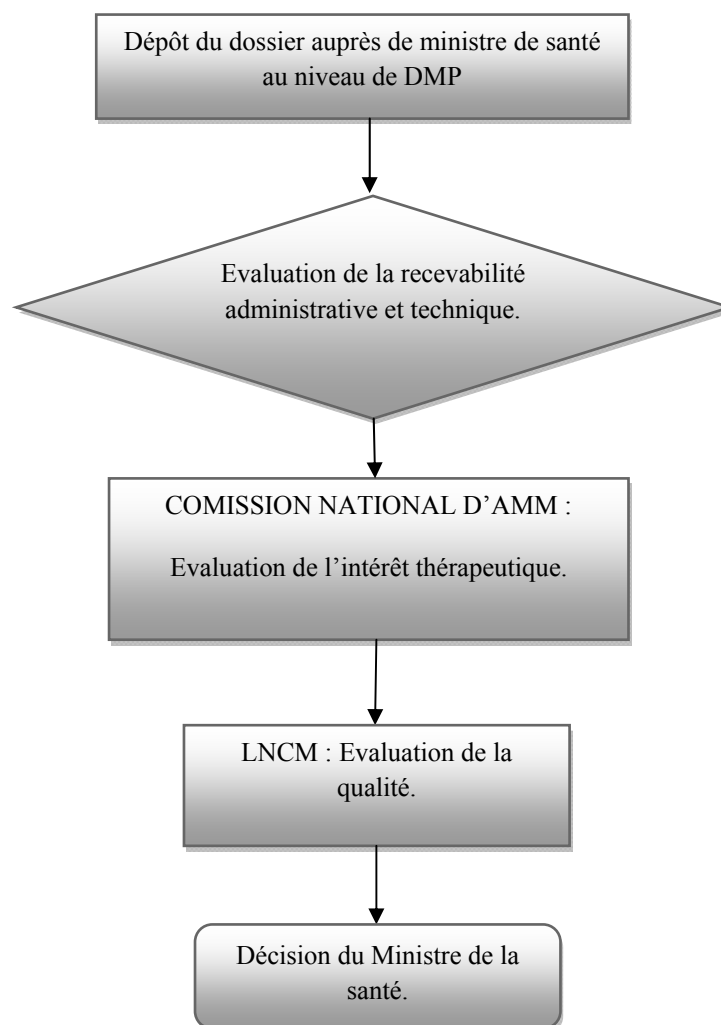


Figure 8 : Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement des médicaments au Maroc.

II.3 La composition du dossier d'AMM:

II.3.1 Nouvelle demande d'AMM :

Une demande écrite dûment signé par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.

La lettre de demande d'AMM doit être établie en six (06) exemplaires dont un exemplaire original (61).

La présentation de dossier technique est applicable à toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduit en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

❖ *Etude détaillée du module 1: « dossier administratif »*

Ce module doit comprendre les éléments suivants : (65)

-Table des matières : Il y a lieu de présenter une table de matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de demande d'autorisation de mise sur le marché.

-Formulaire de demande : Sont annexées au formulaire de demande :

- La liste des pays où une autorisation de mise sur le marché a été accordée.
- La liste des pays où une demande d'autorisation de mise sur le marché a été présentée.

-Informations sur le produit :

- Résumé des caractéristiques du produit.
- Notice et étiquetage.
- Les échantillons : (voir annexe 5).

-Informations concernant les experts.

-Exigences spécifiques pour différents types de demande.

-Evaluation de risque pour environnement.

-Informations sur la pharmacovigilance :

- Plan de pharmacovigilance.
- Plan de gestion de risque.

Sont joints au module 1 les éléments exigés par l'article 2 du décret d'AMM :

-La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par DMP.

-Le contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement.

-L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine pour les produits sous licence.

-Le certificat de produit pharmaceutique pour les produits sous licence.

De même, sont joints au module 1 :

La traduction de l'AMM du pays d'origine en langue française et tout autre document accompagnant le module 1 rédigé dans une autre langue que l'arabe ou le français (66).

II.3.2 Renouvellement d'AMM: (67)

Toute demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposée par l'établissement pharmaceutique industriel concerné au ministère de la santé 180 jours au moins avant l'expiration de la date de validité de l'autorisation.

- Le premier renouvellement est effectué après dépôt et évaluation d'un dossier répondant à la section première du chapitre II de bulletin officiel N°6388 – 4 kaada 1436 (20-8- 2015) relatif à la constitution et dépôt du dossier de nouvelle demande, à l'exception des documents relatifs aux essais précliniques et cliniques.

-A partir du deuxième renouvellement, le dossier doit comporter :

- Une demande écrite et signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel concerné.
- Une déclaration certifiant qu'aucune modification n'a affecté les éléments du dossier précédent, sous réserve des modifications déclarées au ministère de santé.
- La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie, conformément à la réglementation en vigueur.

Le ministère de la santé statue sur la demande dans un délai maximum de 180 jours à compter de la date de réception du dossier.

II.3.3 Modification d'AMM: (68)

Tout changement dans la formule d'une spécialité et /ou des caractéristiques essentiels de son conditionnement doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

Les modifications sont réparties en deux catégories :

- Les modifications de nature administrative (y compris celles concernant la sécurité, l'efficacité et l'innocuité).
- Les modifications de nature qualitative.

Le dossier accompagnant la déclaration des éléments entraînant une modification d'une AMM doit être déposé à la direction du médicament et de la pharmacie et comporter plusieurs documents :

- La lettre de demande pour l'autorisation préalable à la mise en œuvre de la modification, datée, signée et cachetée par le pharmacien responsable.
- Le formulaire des éléments entraînant une modification d'une AMM.
- La copie d'AMM.
- Le tableau comparatif des situations actuelles et proposées.
- Le document justificatif de la modification.
- L'étude de bioéquivalence pour les modifications majeures.

II.3.4 **Transfert d'AMM** : (69)

Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par le ministre de santé, après examen de dossier.

Il comporte les documents suivants :

- Une demande écrite formulée par le bénéficiaire du transfert de l'autorisation de mise sur le marché précisant les lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du médicament.
- L'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, s'il s'agit d'un médicament sous licence.
- Une copie de l'autorisation de mise sur le marché.
- L'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles est subordonnée l'autorisation de mise sur le marché.
- Le résumé des caractéristiques du produit.
- Le projet du nouvel étiquetage sur les conditionnements primaire et secondaire et de la nouvelle notice du médicament.

-L'engagement des deux parties concernées d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans les limites de leurs responsabilités respectives.

-Une quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie.

- Toute autre document ou information complémentaire en rapport avec le transfert.

Le dossier de demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché doit être déposé contre récépissé au ministère de la santé (direction de médicament et de pharmacie) par l'établissement pharmaceutique industriel bénéficiaire du transfert.

L'autorisation de transfert est délivrée dans un délai maximum de 30 jours à compter de la date de dépôt du dossier (70).

III. Réglementation d'enregistrement des médicaments en Tunisie:

L'enregistrement des médicaments constitue une activité fondamentale des autorités réglementaires dans le domaine de la gestion des médicaments. Un cadre légal spécifique et très détaillé régit cet acte. En effet, aucun médicament ne peut être commercialisé en Tunisie sans avoir préalablement une autorisation de mise sur le marché.

Cette autorisation est délivrée pour une période de 5 ans et renouvelable par périodes quinquennales (71).

III.1 Les autorités de santé en Tunisie : (72)

III.1.1 La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM):

Elle est chargée :

- De l'évaluation de la conformité du dossier à la réglementation en vigueur en matière d'enregistrement des médicaments à usage humain ;
- De la gestion et du suivi du dossier tout au long de la procédure d'enregistrement ;
- De l'organisation des commissions spécialisées et du comité technique des spécialités pharmaceutiques.

III.1.2 Les Commissions Spécialisées (CS):

Ses membres sont nommés par décision ministérielle, elles sont chargées de l'évaluation des données précliniques et cliniques du dossier (l'efficacité et la sécurité des médicaments).

III.1.3 Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM)

Il est chargé de l'évaluation du dossier chimique et pharmaceutique (la qualité) et du contrôle du médicament.

III.1.4 Le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP):

Il est chargé de la transmission de l'avis final sur la demande d'AMM au Ministère de la santé.

III.1.5 Le Ministre de la Santé :

Il décide de l'octroi ou non de l'AMM.

III.2 La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Tunisie : (72)

En Tunisie, il y'a une seule procédure d'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine.

III.2.1 Prise de rendez-vous :

Avant chaque demande d'enregistrement que ce soit nouvelle, renouvellement ou modification, il faut tout d'abord prendre un rendez-vous (RDV) au niveau de la DPM via son site internet.

III.2.2 Dépôt du dossier :

Le dépôt du dossier se fait auprès du Ministère de la Santé à la DPM. Cette dernière évalue la recevabilité administrative et technique du dossier.

Une fois le dossier est jugé recevable, une décharge est remise au demandeur permettant l'enregistrement officiel de la demande.

Dans le cas contraire, une liste de tous les éléments nécessaires à compléter sera remise au demandeur à la fin de la séance d'évaluation.

III.2.3 Evaluation des données cliniques et précliniques :

Les commissions spécialisées étudient les dossiers d'enregistrements (qui doivent être déposés au plus tard trois mois avant la date de la réunion de la commission spécialisée concernée) en tenant compte notamment de l'efficacité et la sécurité du médicament (73).

III.2.4 Evaluation des données relatives à la qualité du médicament:

L'évaluation de la qualité du médicament est réalisée au niveau du LNCM qui va transmettre son avis à la DPM qui se charge de l'adresser au demandeur d'AMM.

III.2.5 Evaluation de la demande d'AMM par le CTSP :

Après l'évaluation de la sécurité et l'efficacité par les CS ainsi que de la qualité par LNCM, ils transmettent leurs conclusions au CTSP. Ce dernier étudie ces conclusions ainsi que le prix proposé et propose au Ministre de la Santé, selon le cas, d'accepter l'enregistrement d'un médicament, de le rejeter ou de faire procéder à son expertise médicale ou scientifique (74).

III.2.6 Octroi d'AMM:

L'AMM est délivrée par le Ministre de la Santé après avis du CTSP.

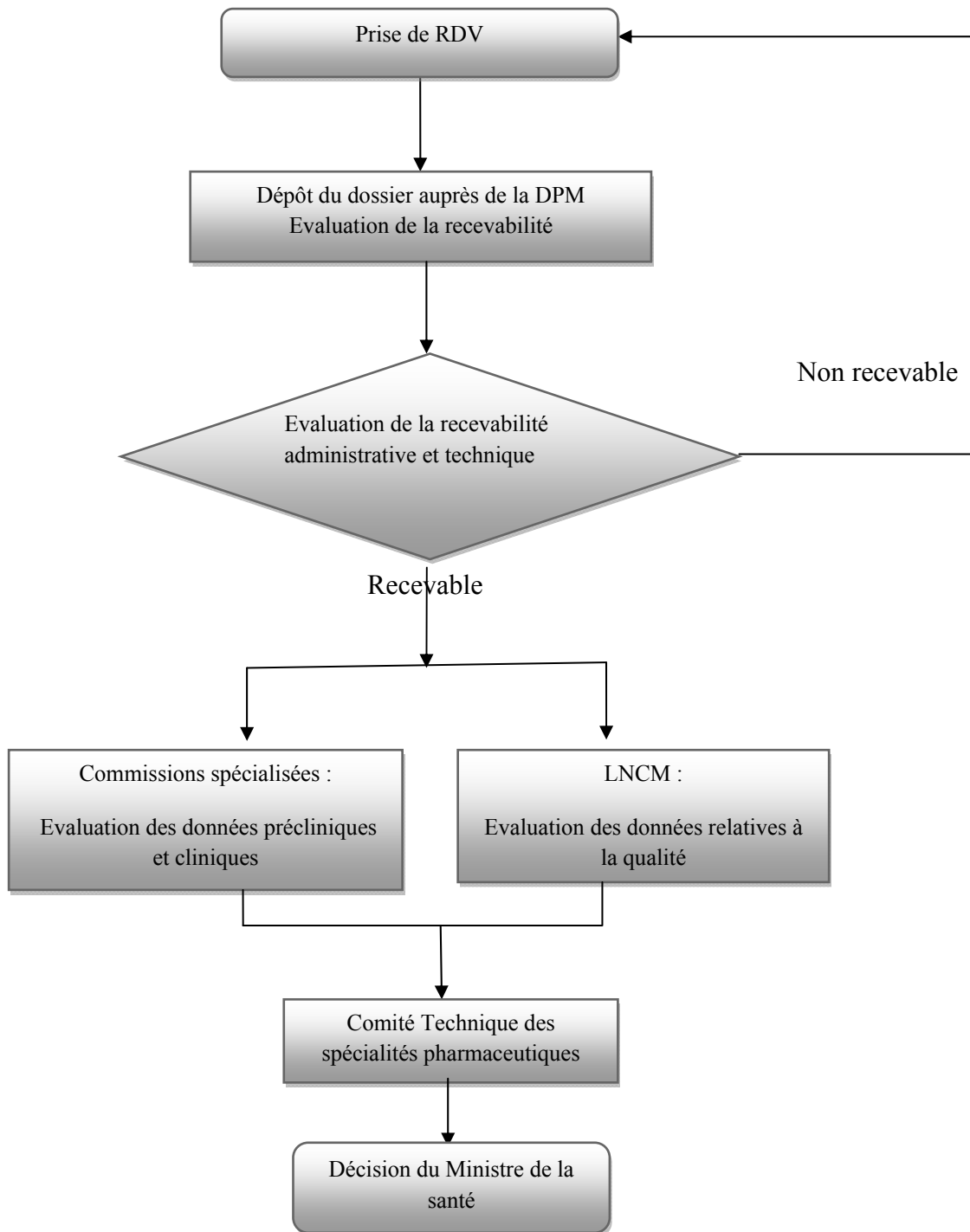


Figure 9 : Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement des médicaments en Tunisie.

III.3 La composition du dossier d'AMM :

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain doit être adressée au ministre de la santé publique et doit être accompagnée de : (75)

- 1- Une fiche de renseignements
- 2- Un dossier administratif
- 3- Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique
- 4- Un dossier clinique, toxicologique et pharmacologique.

III.3.1 Nouvelle demande d'AMM: (72)

Pour toute nouvelle demande d'AMM, un dossier complet doit être soumis selon le format CTD tel que décrit dans la ligne directrice ICH M4. Les délais de réponse aux demandes à partir de leur date de dépôt sont de : une année pour la première réponse après évaluation du dossier qualité, deux mois pour le traitement des réponses aux réserves émises par le LNCM.

En Tunisie, le Module 1 concerne les informations administratives et celles relatives à la prescription et il est déposé uniquement en format papier, tandis que les autres modules sont identiques aux autres pays et sont déposés en format électronique à l'exception du module 3 qui doit être déposé sous les deux formats.

Pour les médicaments fabriqués localement le module 1 du dossier contient les sections suivantes:

-Lettre de demande: Le laboratoire demandeur est tenu de déposer en triple exemplaires une demande écrite au nom du ministre de la santé, signée et datée par un pharmacien responsable technique (ou un pharmacien responsable des affaires réglementaires après accord préalable du premier).

-Table des matières: Une table des matières détaillée doit être fournie pour chaque type de demande, comportant toutes les sections des modules présentés dans le cadre de la demande concernée.

-Formulaire de demande.

-Informations sur la fabrication :

- Licences d'exploitation.
- Certificats de bonnes pratiques de fabrication.
- Cas de la sous traitance.

-Informations sur le produit :

- RCP, Etiquetage, Notice.
- Maquette : Notice et Etiquetage.
- Echantillons : Une liste détaillant les échantillons soumis doit être jointe. Les échantillons de la matière première et les échantillons modèles vente du produit fini accompagnés de leur bulletins d'analyse doivent être déposés conformément à cette liste. (Voir annexe 6).

-Informations sur le prix :

- Proposition de prix :

Le demandeur doit fournir une proposition de prix public toutes taxes comprises.

Les modalités de fixation des prix sont précisées dans le règlement intérieur du CTSP.

- Coût du traitement journalier et/ou coût par cure :

Le demandeur est tenu d'exposer sous forme de tableau le coût journalier et/ou le coût par cure pour chaque indication demandée.

-Informations relatives à la pharmacovigilance.

-Quittance de paiement des droits de l'enregistrement :

Le paiement se fait à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

III.3.2 Renouvellement d'AMM: (72)

En cas de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, un dossier de demande doit être déposé 6 mois au plus tôt avant la date d'expiration de l'AMM. Les demandes de renouvellement sont traitées au niveau de la DPM. La réponse nécessite 15 jours à partir de la date du dépôt du dossier de renouvellement.

Ce dossier contient les documents suivants :

- Lettre de demande.
- Formulaire de demande.
- Attestation qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale, en dehors des modifications déposées en Tunisie.
- Certificats BPF des sites de fabrication produit fini.
- RCP actualisé.
- Echantillons modèle vente accompagnés du Bulletins d'Analyse correspondants.
- Quittance de paiement des frais de renouvellement fixés par voie réglementaire.

III.3.3 Modification d'AMM:

« Toute modification apportée à la formule d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou à sa présentation doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché. » (76).

En Tunisie, les modifications d'AMM sont classées en deux catégories : (72)

- Modification mineure : De telles modifications ne requièrent pas d'autorisation préalable mais doivent être notifiées à la DPM par le titulaire avant leur mise en œuvre en Tunisie.
- Modification majeure : Ces modifications doivent être approuvées par la DPM avant leur mise en œuvre en Tunisie.

Les dossiers de demande de modifications sont évalués conformément à la Communication de la CE-Lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.

Le dossier de la demande de modification comporte les documents suivants :

- Lettre de demande
- Table des matières

- Formulaire de demande (y compris le tableau comparatif et historique des variations déposées en Tunisie)
- Sections du dossier CTD concernées par la modification (en respectant la table des matières du format CTD).
- Echantillons (voir annexe : Quantité minimale d'échantillons à déposer)
- Quittance de paiement des droits d'enregistrement.

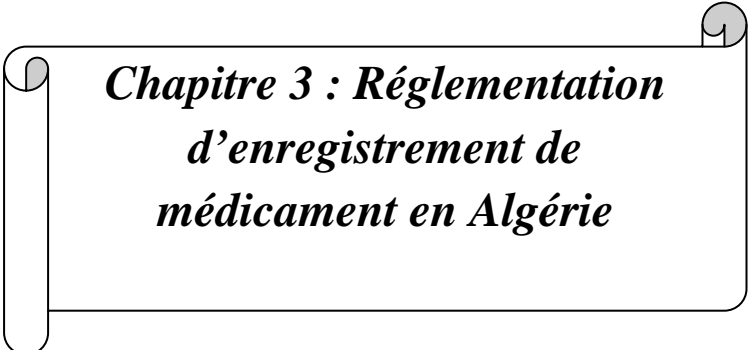
III.3.4 Transfert d'AMM : (72)

Un transfert d'AMM se définit comme la cession d'une AMM d'un laboratoire pharmaceutique à un autre laboratoire pharmaceutique distinct, les deux entités étant toujours existantes après cession.

La demande de transfert d'AMM est considérée comme une nouvelle demande, pour cela une nouvelle AMM abrogeant la première AMM octroyée sera éditée dont le dossier est déposé auprès de la DPM par l'établissement pharmaceutique futur titulaire de l'AMM.

Pour toute demande de transfert d'AMM, les documents exigés sont les mêmes qu'une nouvelle demande en ajoutant dans ce cas :

- Une approbation du transfert d'AMM par l'autorité compétente du pays de provenance, pour les produits importés ou un accord du bailleur de licence dans le pays d'origine pour les médicaments sous licence fabriqués localement.
- Copie de l'AMM tunisienne de l'actuel titulaire.
- Attestation du demandeur sur le changement ou non du résumé du système de pharmacovigilance.
- Engagement du demandeur à se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'AMM et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle.
- Attestation signée par le pharmacien responsable technique qu'aucune modification touchant les fournisseurs de matière première, le conditionnement primaire, la composition, durée de conservation, les indications ou les sites de fabrication (excepté le libérateur des lots) n'est intervenue.



***Chapitre 3 : Réglementation
d'enregistrement de
médicament en Algérie***

I. Réglementation d'enregistrement des médicaments en Algérie:

Tout produit pharmaceutique prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire objet, avant sa commercialisation, d'une décision d'enregistrement délivrée par le ministre chargé de la santé.

En Algérie, on ne parle pas d'une autorisation de mise sur le marché, mais d'une décision d'enregistrement.

La décision d'enregistrement est délivrée par le ministère de la santé pour les produits à usage de la médecine humaine après évaluation des dossiers par la direction de la pharmacie.

Récemment, les dossiers de demande de la décision d'enregistrement seront évalués par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).

I.1 Les autorités de santé en Algérie :

1.1.1 Le Ministère de la Santé, de Population et du Réforme Hospitalière :(77)

Le ministère de santé s'est assigné dans un cadre réglementaire le contrôle régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments.

Il est chargé de :

- L'évaluation et l'homologation du dossier d'enregistrement des produits pharmaceutiques et la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ;
- La révision et le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Le suivi de contrôle qualité et de l'inspection ;
- L'encouragement de l'industrie pharmaceutique et la production locale ;
- Une meilleure disponibilité du médicament en termes de qualité, sécurité et d'efficacité ;
- La livraison d'un programme annuelle pour l'importation.

1.1.2 La commission nationale de nomenclature :

Cette autorité donne une proposition au ministère de la santé sur l'établissement de la nomenclature des produits pharmaceutiques, sur les modifications subies pour la mise à jour périodique de cette nomenclature. Et aussi un avis pour la décision d'enregistrement après

contrôle du dossier soumis, des protocoles d'expertise et évaluation des rapports et de résultats(78).

Elle propose aussi des modifications de la décision d'enregistrement notamment l'inscription dans un tableau des substances vénéneuses, la transcription à un autre, ou bien la limitation d'emploi à usage hospitalière (79).

1.1.3 La direction de la pharmacie :(80)

C'est une autorité réglementaire attaché au ministre de santé, doté de personnel convenablement formé, qui lui appartient de définir les conditions d'octroi de décision d'enregistrement et le type d'information de produit à fournir ainsi que la surveillance du contenu de l'information.

Elle est chargée de :

- L'évaluation et le contrôle réglementaire des médicaments en vue l'enregistrement ou le renouvellement de la décision d'enregistrement.
- Définir les besoins en produits pharmaceutique.
- L'estimation de prix des produits pharmaceutiques et trouver les mesures appropriées.
- L'élaboration des mesures et des besoins en produit pharmaceutique pour assurer leur disponibilité.
- La promotion des investissements de produits pharmaceutique et la publicité.
- Le suivi de marché de médicament.

La direction de la pharmacie comporte 4 sous-directions comme suite :

- **La sous-direction de l'enregistrement** :chargée de l'enregistrement et la mise à jour des produits pharmaceutiques.
- **La sous-direction de la régulation et des activités technique** :chargée de la délivrance des autorisations d'exploitation des établissements pharmaceutiques et la régulation de la consommation des produits pharmaceutiques.
- **La sous-direction de la pharmacie hospitalière** :chargée de fournir les produits pharmaceutiques à usage hospitalière et établir la procédure de gestion et de contrôle de ces derniers.

- **La sous-direction de prix et de marché de produit pharmaceutiques** : chargée de proposer les mesures pour maîtriser la fixation de prix de médicament et de participer à la mise en place de système de remboursement.

1.1.4 Le laboratoire national de contrôle de produit pharmaceutiques(LNCP) :(81)

LNCP est un établissement public placé sous la tutelle du ministre de santé, il a un caractère administratif doué d'un statut de personne moral et l'autonomie financière.

1.1.4.1 Organisation :

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques comprend :

- **Undépartementtechnicoréglementaire** : pour le contrôle technico-réglementaire des médicaments soumis à l'enregistrement.

Le département est composé d'un :

- Service d'enregistrement.
- Service d'évaluation de la qualité pour les produits déjà enregistrés.
- Service de documentation et d'archivage.

- **Un département des laboratoires spécialisé** :pour l'harmonisation des techniques d'analyse, la mise en place des procédures et la validation des laboratoires de contrôle qualité de département de production par le biais de service d'assurance qualité.

Le département est composé d'un :

- Service physico-chimie.
- Service de microbiologie-immunologie.
- Service de l'assurance qualité.
- Service de pharmacotoxicologie.
- Service de dispositifs médicaux.

1.1.4.2 Missions :

(82)

Le laboratoire national du produit pharmaceutique est considéré comme un laboratoire de référence dont la mission principale est le contrôle qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques.

Dans le cadre de ses missions générales, il est chargé :

- D'étudier et d'évaluer des dossiers scientifiques et techniques en vue d'enregistrement.

- De faire des recherches techniques et scientifiques.
- D'assurer une meilleure disponibilité des médicaments en surveillant l'innocuité, l'efficacité et la qualité.
- D'actualiser la banque des données techniques relatives aux prélèvements, échantillonnages, et au contrôle de la qualité.
- De maintenir des étalons et des produits de références à l'échelle nationale.

1.1.5 L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques ANPP :

« L'agence nationale des produit pharmaceutique est une autorité administratif indépendante dotée de la personnalité morale et l'autonomie financières. »(83).

1.1.5.1 Siege de l'ANPP

Elle est située à l'institut pasteur Alger (84).

1.1.5.2 Création et missions :

Elle était mis en place en 2008(85), elle est rentrée en activité en février 2017 avec les missions suivantes: (86)

- L'accompagnement idéal de développement du domaine pharmaceutique et l'encouragement de la production nationale.
- La régulation et la surveillance de marché médicament.
- Procéder à des expertises pour le contrôle de la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.
- La disponibilité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à de la médecine humaine.

Dans le cadre des missions générales, l'agence est chargé de : (87)

- Prendre en charge l'enregistrement et homologation des produits pharmaceutiques.
- Entreprendre toutes études, recherches, actions de formation et d'information dans le domaine de sa compétence.
- Livrer le visa pour l'importation des produits pharmaceutiques.
- Définir les prix relatifs à la production et l'importation au moment de l'enregistrement.
- Evaluer les bénéfices et les risques liées à l'utilisation de médicament.

- Contribuer à la préparation de la liste de médicaments remboursables.
- Réaliser les essais cliniques de la bioéquivalence.

1.1.5.3 Les commissions de l'ANPP:(88)

L'ANPP s'appuie dans l'exercice de ses missions sur des commissions spécialisées :

- **Commission d'enregistrement de médicaments** :chargé d'évaluer les demandes d'enregistrement, d'autorisation d'utilisation temporaire, modification et renouvellement.
- **Commission de contrôle de l'information médicale scientifique et de publicité**traite l'information médicale et scientifique du dossier de demande, octroi ou non de visa de la publicité des produits pharmaceutiques.
- **Commission d'étude des prix des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine** : chargé d'étudier et de proposer le prix du médicament soumis à l'enregistrement et homologation sur la base des données économiques et financières.
- **Commission d'homologation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux** :chargé de donner un avis notamment sur les dossiers des demandes d'homologation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. (en ce qui concerne le renouvellement, modification, retrait et suspension de la décision d'homologation).

I.2 La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Algérie :

Comme pour la Tunisie et le Maroc, l'Algérie possède aussi une procédure unique suivie pour l'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine.

I.2.1 Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques:(89)

Que ce soit pour la production locale ou pour l'importation, la demande d'enregistrement d'un médicament en Algérie est adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le ministre chargé de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

1.2.1.1 Dépôt d'une fiche de soumission :

Avant de déposer le dossier lui-même, il faut tout d'abord déposer auprès de la commission nationale de nomenclature une fiche de soumission qui doit présenter l'intérêt thérapeutique et économique ainsi qu'une fiche technique du produit. (Voir Annexe 7)

L'acceptation de cette fiche par le MSPRH est suite à l'avis favorable de la Commission de Nomenclature.

1.2.1.2 Dépôt du bordereau de versement :

Chaque dépôt de dossier d'AMM fait l'objet d'un droit fixe d'enregistrement représenté par un dépôt d'un bordereau de versement.

Ce dernier est déposé auprès de la Ministère de la Santé (MSPRH), et prend un délai de 21 jours pour être signé. Il a une durée de validité de trois(03) mois.

Une fois signé, le paiement se fait par le demandeur au niveau de la direction des impôts.

Tableau II : Droits au profit du «budget général de l'état » avant la création de l'ANPP (90).

Nature des actes soumis		Montants (Dinars)
• Enregistrement d'un produit pharmaceutique produit localement :		• 100 000.00 DA
• Enregistrement d'un produit pharmaceutique destiné à l'importation :	✓ Produits essentiels :	• 500 000.00 DA
	✓ Produits non essentiels :	• 300 000.00 DA
• Renouvellement :		• 300 000.00 DA
• Modification :		• 150 000.00 DA

1.2.1.3 Dépôt du dossier:

Le représentant de l'établissement pharmaceutique doit présenter un dossier de synthèse auprès du MSPRH et un autre auprès du LNCPP d'Alger sans dépasser un délai de 7 jours entre les deux dépôts.

En plus, Il doit déposer la partie contrôle du dossier auprès de l'annexe du LNCPP dans les 7 jours qui suivent.

Chaque dépôt du dossier doit être accompagné par des échantillons du produit fini (PF) et des ingrédients pharmaceutiques actifs (API) :

- Cinq (05) échantillons technico-réglementaires du produit fini destinés au MSPRH.
- Des échantillons du PF et API : La quantité des échantillons est proposée dans la table d'échantillonnage (voir annexe 8), sont destinés à l'annexe LNCPP.

N.B : La table d'échantillonnage ne mentionne que la quantité du produit fini, alors que la quantité des API ; qui représente dix fois la concentration du principe actif ; est calculée comme suit : (Dosage du PF \times 10) divisé en Trois (03) flacons scellés.

1.2.1.4 Expertise par LNCPP annexe :

Il s'agit d'une vérification de la documentation.

Le contrôle de tous les paramètres demandés est effectué par le demandeur lui-même au niveau de son laboratoire de contrôle qualité.

Une fois contrôlé, le LNCPP Annexe examine les certificats d'analyse de tous les paramètres contrôlés.

Après cette expertise, le LNCPP annexe envoie un bulletin de conformité au LNCPP Alger qui à son tour l'envoie au MSPRH.

1.2.1.5 Evaluation du dossier :

L'évaluation du dossier s'effectue en deux étapes :

- **Une évaluation par le LNCPP** : en premier lieu, 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'analyse, les résultats des validations ainsi les bulletins d'analyses sont vérifiés.

- **Une évaluation par le Ministère** : qui aura lieu dès l'envoi de bulletin de conformité des échantillons par le LNCPP.

Le dossier peut présenter des anomalies ou des remarques. Dans ce cas-là, des réserves de la part de MSPRH ou de LNCPP sont envoyées à l'intéressé par courrier dont les réponses seront par la soumission des pièces manquantes ou par la programmation d'une réunion.

1.2.1.6 Passage par la commission des prix:(91)

Le prix de médicament en Algérie est déterminé par le ministère de santé et de réforme hospitalière en ce qui concerne le prix FOB (free On Board) ; pour les médicaments importés et conditionnés en Algérie ; le PCSU (prix de cession sortie usine) ; pour les médicaments fabriqués en Algérie ; et par le ministère du commerce pour le PPA (prix public algérien).

Une fois l'avis de MSPRH et de LNCPP est favorable sur l'évaluation de dossier, on passe par la commission de prix pour l'étude de prix proposé par le demandeur qui est sous forme d'une fiche détaillant la structure de prix y compris tous les coûts : matières premières, personnel, équipements.

Il s'agit d'une étude de documentation économique relative au produit soumis à l'enregistrement et confrontation avec le prix proposé par le demandeur.

La commission de prix est constituée d'une commission de production, une commission d'importation et une commission de conditionnement qui se réunit une fois par semaine pour le traitement du dossier concerné pour étude de prix mais elle donne la priorité pour les médicaments en rupture et les PCH (Pharmacie centraux des hôpitaux).

Le MSPRH délivre un PCSU validé dès l'accord de la commission de prix sur le prix proposé.

1.2.1.7 Obtention de la décision d'enregistrement :

La décision d'enregistrement est délivrée par le ministre de santé et de réforme hospitalière pour une période de 5 ans renouvelable par période quinquennale (92).

1.2.1.8 Dépôt du dossier du remboursement :

Après la validation de PCSU et l'obtention de la décision d'enregistrement par le ministre de santé et de réforme hospitalière, l'établissement pharmaceutique dépose le dossier de remboursement auprès de ministre de travail pour les médicaments inscrit à la liste des médicaments remboursables.

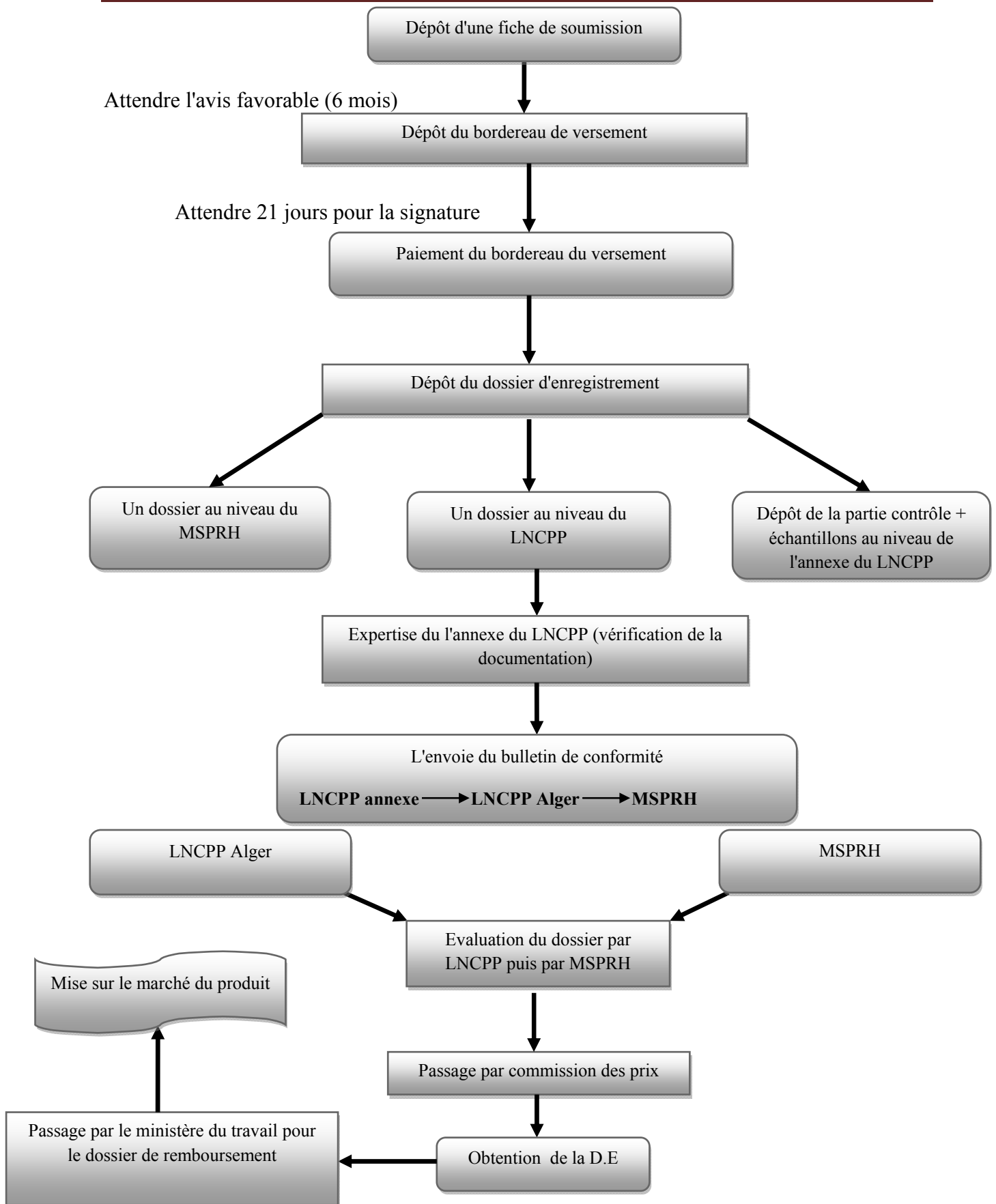


Figure 10 :Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement dans l'Algérie.

I.2.2 Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques :

En ce qui concerne la procédure d'enregistrement après la mise en place de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques, on note que les étapes qui font la différence de l'ancienne procédure :

I.2.2.1 Dépôt d'une fiche de soumission :

Le dépôt de fiche de soumission aura lieu au niveau de l'ANPP sans attendre l'avis favorable pour l'acceptation de cette fiche, en cas de production locale, pour les médicaments existant dans la nomenclature, par contre en cas d'importation ou de la production locale (médicament hors nomenclature), il faut toujours attendre l'avis favorable de l'ANPP pour que l'industriel puisse poursuivre l'enregistrement de leur produit.

I.2.2.2 Dépôt du bordereau de versement :

Le dépôt de bordereau de versement s'effectue toujours au niveau de MSPRH et le paiement au niveau des impôts avec une augmentation du montant des produits importés (Essentiels et non essentiels).

Tableau III : Droits au profit du « budget général de l'état » après la création de l'ANPP.

Nature des actes soumis		Montants (Dinars)
• Enregistrement d'un produit pharmaceutique produit localement :		• 100 000.00 DA
• Enregistrement d'un produit pharmaceutique destiné à l'importation :	✓ Produits essentiels :	• 1000 000.00 DA
	✓ Produits non essentiels :	• 6000 000.00 DA
• Renouvellement :		• 300 000.00 DA
• Modification :		• 150 000.00 DA

1.2.2.3 Dépôt du dossier :

Le représentant de l'établissement pharmaceutique doit présenter un seul dossier auprès de l'ANPP, en plus de la partie contrôle de dossier au niveau de LNCPP annexe dans un délai de 7 jours.

Chaque dépôt du dossier doit être accompagné par des échantillons du produit fini (PF) et des ingrédients pharmaceutiques actifs (API) :

- 1 échantillon technico-réglementaire du produit fini destinés au ANPP.
- Des échantillons (PF +API) selon la table d'échantillonnage (voir annexe 8) destiné à l'annexe LNCPP.

1.2.2.4 Expertise par LNCPP annexe :

C'est une expertise proprement dite, expertise sur site.

Le contrôle de tous les paramètres demandés est effectué au niveau de laboratoire de contrôle qualité en présence de LNCPP annexe.

Après cette expertise sur site, le LNCPP annexe envoie un bulletin de conformité au LNCPP Alger qui à son tour l'envoie au ANPP.

1.2.2.5 Evaluation du dossier :

L'évaluation du dossier (documentation technique et scientifique, documentation administratifs) par l'ANPP au niveau de la commission d'enregistrement des médicaments se fait simultanément avec le contrôle de LNCPP, sans attendre l'envoi du bulletin de conformité de contrôle.

Le dossier peut présenter des anomalies ou des remarques. Dans ce cas-là, il y'a seulement des réverses de la part de l'ANPP, seront envoyée à l'intéressé soit pour compléter le dossier ou fournir des explications oralement.

1.2.2.6 Passage par la commission des prix

De fait que la commission de prix de l'ANPP n'est pas encore en activité, la structure de prix est traitée toujours au niveau du MSPRH.

1.2.2.7 Obtention de la décision d'enregistrement :

La décision d'enregistrement est délivrée par l'ANPP pour une période de 5 ans renouvelable par période quinquennale.

1.2.2.8 Dépôt du dossier du remboursement auprès de ministre de travail.

I.3 La composition du dossier de demande de la DE :

1.3.1 Nouvelle demande de la DE :

1.3.1.1 Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques :

Depuis quelques années, les autorités commencent à encourager le dépôt de dossier de demande d'enregistrement sous le format « CTD ». En fait, il est pratiquement obligatoire car il s'agit d'un format commun dans le monde.

Les modules 2, 3, 4 et 5 sont en commun pour tous les pays tandis que le module 1 se diffère d'un pays à un autre et contient des informations d'ordre administratif(89).

❖ Etude détaillée du Module 1 :(93)

-Fiche de recevabilité. (Voir annexe 9).

-Réponse à la fiche de soumission.

-Copie de l'accusé de réception du MSPRH.

-Trois exemplaires de courrier de demande et /ou les descriptifs de mise à jour.

-Formulaire A ou B accompagné de l'approbation des experts cliniciens. (Voir annexe 10).

-Autorisation d'exploitation des unités de production.

-Contrat de la sous-traitance.

-Autorisation d'exploitation des unités de production de sous-traitant.

-Contrat de détenteur de la DE en Algérie.

-Certificat de l'INAPI.

-Attestation des différents intervenants dans la fabrication du produit fini établie par le détenteur de la DE.

- Deux exemplaires de bulletin d'analyse du produit fini.
- Engagement du laboratoire à finaliser les études de stabilité du produit fini.
- Quantité d'échantillon ; produit fini
- CEP ou DMF accompagné de la lettre d'accès.
- GMP du site fabricant la substance active.
- Deux exemplaires de bulletin d'analyse de la substance active du fabricant et le bulletin d'analyse du recontrôle.
- Structure de prix : proposition de prix cession sortie usine (PCSU).
- Copie du bordereau de versement. (Voir annexe 11).
- Attestation de correspondance entre les lots d'API et produit fini.

Le dossier d'enregistrement y compris le dossier administratif et le dossier technique est déposé au niveau du MSPRH et du LNCPP à l'exception de :

- La structure de prix : qui est déposée seulement au niveau du MSPRH,
- L'attestation de correspondance entre les lots d'API et produit fini ainsi que la fiche de recevabilité qui sont déposées seulement au niveau du LNCPP.

La soumission de dossier d'enregistrement devra être présentée en format papier et en format électronique pour le dossier administratif que pour le dossier technique.

1.3.1.2 Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques:(94)

❖ Etude détaillée du Module 1 :

- Fiche de recevabilité. (Voir annexe 12).
- Fiche de soumission. (Voir annexe 13).
- Quittances de paiements.
- Courrier de demande en deux exemplaires.
- Formulaire A et ses annexes.

- Formulaire B et ses annexes.
- Attestation des différents intervenants dans la fabrication du produit fini incluant le(s) fabricant(s) de(s) substance(s) active(s), établit par le détenteur de la DE.
- GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation de tout site intervenant dans le processus de fabrication du produit fini.
- GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation du/des site(s) de fabrication de(s) substance(s) active(s).
- Contrats (sous-traitance/sous licence et tout autre contrat).
- RCP/ Informations destinées au public/ Etiquette.
- Structure des prix.
- Cinq exemplaires : d'étiquette / notice / emballage du produit fini (maquette).
- Lettre d'accès.
- Dossiers des lots : Produit fini / Semi-fini.
- Engagement du détenteur à compléter les résultats des études de stabilité du produit fini.
- Un échantillon de produit fini de chaque lot soumis.
- Bulletins d'analyse des lots de produit fini soumis (originaux) + Bulletins d'analyse de(s) substance(s) active(s) et des excipients (fabricants et recontrôle) ayant servi à leur fabrication.
- Bulletins d'analyse du semi fini (le cas échéant).
- Attestation de correspondance des lots : substance(s) active(s), semi-fini et produit fini.
- Attestation de non modification du dossier technique et administrative (cas de renouvellement seulement).
- Bulletins d'analyse de(s) impureté(s).
- Bulletins d'analyse de(s) conservateur(s).

Le dossier technique (Modules : 2, 3, 4 et 5) devra être présenté uniquement en format électronique (DVD), alors que le dossier administratif (Module 1) en format papier et électronique.

I.3.2 Renouvellement de la DE :

La décision d'enregistrement est renouvelable sur demande du responsable de l'établissement. Cette demande est présentée au plus tard quatre-vingt-dix (90) jours avant la date d'expiration de la validité de la décision.

Elle n'est renouvelée que si le responsable de mise sur le marché atteste qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande d'enregistrement, notamment en ce qui concerne les indications, les posologies, les contre-indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables (93).

1.3.2.1 Avant la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques :

Dossier à fournir :(90)

- ☞ Copie de l'AMM dans le pays d'origine.
- ☞ L'attestation de commercialisation dans le pays d'origine.
- ☞ L'attestation de non variation de produit.
- ☞ Une demande de renouvellement.
- ☞ Prix et remboursement.
- ☞ Le prix du médicament est à fournir avec la demande d'enregistrement. Il est accordé sur base d'un prix de référence.
- ☞ L'admission au remboursement est liée à au Ministère du Travail et Affaires Sociales.

1.3.2.2 Après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques :

Le dossier à fournir est celui qu'on va l'entamer dans la première partie de notre étude expérimentale.

I.3.3 Modification de la DE :(95)

En Algérie, il existe deux types de modifications pouvant être apportées au dossier d'un médicament déjà enregistré :

- Modifications mineures ou de type I.

- Modifications majeures ou de type II.

1.3.3.1 Les variations de type I:

Ce sont des changements mineurs sans impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité approuvées du produit, pour ce type de variations :

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 n'ont pas été modifiées.

➤ **La modification de type I A :**

Toute variation administrative ou technique ne nécessitant pas d'évaluation préalable par les autorités mais une simple vérification de la conformité de la modification, par rapport aux conditions prévues à ce type de variation.

De telles modifications mineures ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les douze mois suivant leur mise en œuvre (procédure«DoandTell»)

Parmi ces modifications :

- Le changement du nom ou de la raison sociale et/ou l'adresse du titulaire d'AMM.
- Le remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots (sans ou avec contrôle de la qualité).
- Modifications aux spécifications ou au contrôle des matières actives ; suppression d'un site de fabrication
- Modification des matériaux d'emballage non en contact avec le produit

➤ **La modification de type I B :**

Toute modification nécessitant une évaluation technique et répondant aux critères et aux conditions générales prévue à ce type de modification :

- ✓ Le remplacement ou l'ajout d'un site de production de produit fini.
- ✓ Le remplacement d'un excipient par un excipient comparable.
- ✓ Le changement de la durée de conservation du produit fini.

- ✓ Le remplacement ou ajout d'un site de fabrication du produit fini.

1.3.3.2 Les variations de type II :

Au regard de ce qui précède, les modifications considérées comme majeures sont celles qui ne sont pas considérées comme des modifications mineures et 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.

- ✓ Le changement dans le procédé de fabrication des principes actifs (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse, d'un processus biologique).
- ✓ Le changement dans la composition du produit fini.
- ✓ Le changement de conditionnement primaire.
- ✓ Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique, modification d'une indication existante
- ✓ Modifications du RCP (nouveaux résultats cliniques).

N.B : Pour chaque modification, la classification comme mineure ou majeure, les conditions à remplir ainsi que les documents à fournir sont détaillés dans un tableau en se référant aux Lignes directrices du 16.5.2013 relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II *bis*, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008. (Voir annexe 14)

1.3.3.3 La gestion des variations :

Pour faire face aux nouvelles exigences réglementaires et aux évolutions techniques et scientifiques, des changements d'origine diverses peuvent survenir à n'importe quel moment et qui ont presque toujours un impact sur la fabrication du médicament. Pour cette raison, un système de gestion des modifications doit être mise en place appelé : « Change contrôle » (96).

❖ Définition de la maîtrise des changements « Changecontrôle » :

« Est un système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité de système perdure» (97).

De plus, afin de satisfaire les attentes des clients et les exigences réglementaires en vigueur, telles que les BPF, les laboratoires pharmaceutiques adoptent un système de management de la qualité en s'engageant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits médicamenteux délivrés aux patients. De ce fait, ils développent des ressources nécessaires pour le processus de réalisation des médicaments.

L'évaluation de ce processus est assurée par différents moyens, parmi lesquels on trouve les revues qualité produits.

❖ La revue qualité annuelle d'un produit :

« La Revue Annuelle Qualité Produit est un des éléments centraux de l'assurance qualité qui consiste en une collecte importante d'une base des données quantitatives et qualitatives suivie d'une analyse de ces dernières. Elle est menée d'avoir une vision exacte et détaillée du niveau de qualité de la production des différents produits au sein de l'entreprise, d'évaluer la maîtrise et la répétabilité des procédés existants et de vérifier la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis. »(98).

Elle se déroule selon un planning annuel défini et s'appuie sur la notion de lot. Son objectif est d'exploiter statistiquement les résultats obtenus, en vue d'analyser les tendances ainsi qu'adopter les conformités par rapport aux spécifications.

❖ Intérêt de la mise en place de la Revue Annuelle Qualité Produit :

La revue qualité produit permet de :(99)(100)

- Avoir une meilleure productivité ;
- Mettre à jour les problèmes ponctuels ou récurrents ;
- Conduire aux solutions appropriées en s'appuyant sur l'élaboration des investigations et la mise en place des plans d'action ;
- Evaluer les tendances afin d'anticiper d'éventuelles déviations et de déterminer si des changements dans les spécifications de produits ou dans les procédures de fabrication et de contrôle sont nécessaires ;
- Evaluer la maîtrise des procédés (robustesse, capabilité) ;
- Identifier les axes d'amélioration et les actions correctives et préventives à mettre en œuvre ;

- S'assurer de la maîtrise des changements et la mise en place d'un seuil d'alerte (spécification interne) pour paramètre.

Cette initiative a comme finalité une meilleure maîtrise du processus de réalisation et par conséquent une meilleure maîtrise de la qualité des produits pharmaceutiques et leurs conformités aux spécifications de l'AMM.

I.3.4 Cession de la DE :

La cession est une opération juridique par laquelle la propriété d'un bien ou d'un ensemble de biens ou d'un droit passe du patrimoine du cédant à celui du cessionnaire (bénéficiaire de la cession) (101).

Toute cession ou changement de la décision d'enregistrement d'un produit est subordonné à une décision du ministre chargé de la santé. Il ne peut se faire qu'au profit d'établissement dûment autorisé, conformément aux dispositions du décret n° 92-285 du 6 juillet 1992 relatif à l'autorisation d'exploitation d'un établissement de production et/ou de distribution des produits pharmaceutiques(93).

La demande à introduire pour obtenir la cession ou le changement comprend:(93)

- la copie de la décision d'enregistrement du dit produit,
- l'accord du titulaire de la décision d'enregistrement et le cas échéant, la copie de l'accord de licence,
- l'engagement de l'établissement demandeur à se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonné l'enregistrement du produit considéré,
- pour les produits importés, le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, de l'attestation de commercialisation visée par les autorités sanitaires du pays d'origine ainsi que du certificat de produit pharmaceutique prévu par l'organisation mondiale de la santé.

Dans les cas de fusion ou d'apport partiel d'actif, les sociétés concernées peuvent déposer une demande de transfert des décisions d'enregistrement avant que la fusion ou l'apport ne soit définitivement réalisé. Elles fournissent à l'appui de leur demande tous documents juridiques et/ou financiers concernant l'opération envisagée(93).

I.4 Comparaison de la procédure d'enregistrement en Algérie avant et après la mise en place de l'ANPP :

Tableau IV : Eléments comparatifs de procédure d'enregistrement en Algérie avant et après la création de l'ANPP.

	Avant la création d'ANPP	Après la création d'ANPP
Fiche de soumission	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôt au niveau de la commission nationale de nomenclature. • Attente d'avis favorable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôt au niveau de l'ANPP. • Pas d'attente d'avis favorable.
Bordereau de versement	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôt au niveau de ministre. • Paiement au niveau de commission des impôts. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôt au niveau de ministre. • Paiement au niveau de commission des impôts.
Dépôt de dossier	<ul style="list-style-type: none"> • Un dossier au niveau de MSPRH, +5 échantillons technico réglementaires. • Un dossier au niveau de LNCPP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Un seul dossier au niveau de l'ANPP +1 échantillon technico réglementaire.
Format de soumission	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les modules en format papier et électronique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Module 1 en format papier et électronique. • Module 2, 3, 4,5 uniquement en format électronique.
Réserves	<ul style="list-style-type: none"> • Réserves du MSPRH. • Réserves du LNCPP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Réserve seulement d'ANPP.

Expertise LNCPP	<ul style="list-style-type: none">• Vérification documentaire.	<ul style="list-style-type: none">• Analyse sur site.
Evaluation de dossier	<ul style="list-style-type: none">• Evaluation par MSPRH dès l'envoi du bulletin de conformité de LNCPP.	<ul style="list-style-type: none">• Evaluation de l'ANPP au même temps avec LNCPP.
Structure de prix	<ul style="list-style-type: none">• Au niveau de MSPRH.	<ul style="list-style-type: none">• Toujours au niveau de MSPRH.
Décision final (DE)	<ul style="list-style-type: none">• MSPRH.	<ul style="list-style-type: none">• ANPP.



**Etude
expérimentale**

I. Introduction :

Les évolutions des dossiers d'enregistrement sont indispensables au cours de la vie du médicament, par exemple suite à l'ajout ou changement d'un fournisseur de matière première, à des modifications d'installations pharmaceutiques ou à l'évolution de méthode analytiques

Ces évolutions imposent l'établissement pharmaceutique d'informer l'autorité compétente par le dépôt d'un dossier de variation reprenant les modifications apportées au dossier d'enregistrement.

Notre étude pratique est divisée en 2 parties :

La première partie concerne le suivi un dossier de variation d'Amodex® 500 mg gélule jusqu'à l'obtention d'approbation par l'ANPP et ses exigences vis-à-vis ce dossier.

La deuxième partie, la préparation d'un dossier d'une variation due au changement de spécification de pH de produit Amodex® 1g, comprimé dispersible, après étude de tendance de pH selon les revues annuelles des produits APR et la recherche de la cause selon le diagramme d'Ichikawa.

II. Présentation de l'entreprise Continental Pharm. :

Le laboratoire Continental Pharm (CLP) a été créé en 2004 et agréé par le ministère de la santé en 2005. Il est implanté dans la zone industriel En-Nedjma, à 6 km du centre de ville d'Oran sur une superficie de 5287 m². Par ailleurs, l'emplacement de CLP est pratique et facilement accessible. L'aéroport d'Essenia est à 3km et l'autoroute nationale RN4 est à 500m.

Dès leur création, les Laboratoires Continental Pharm se sont spécialisés dans l'importation et la distribution des produits pharmaceutiques sur l'ensemble de territoire nationale.

Cinq années du travail et une équipe talentueuse ont fait évoluer la société vers une production pharmaceutique spécialisée dans le développement des nouveaux médicaments à forte valeur ajoutée, dotée d'une infrastructure à la hauteur de ses ambitions pour la fabrication, le conditionnement et le contrôle qualité des produits pharmaceutiques.

CLP est considéré comme étant la première unité de production dédiée à la fabrication de l'antibiotique beta lactamines, sous les formes sèches (comprimé, gélule, sachet et poudre pour suspension buvable) dans la région Ouest du pays et la première à avoir fabriqué le comprimé dispersible d'Amoxicilline en Algérie.

❖ **Organisation de CLP :**

L'organisation des structures de CLP mise en œuvre pour le fonctionnement de l'unité de production assure en complet l'autonomie d'achat, le contrôle de qualité, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et du produit fini ainsi que la production.

Cette organisation répond à un organigramme approuvé. Les responsabilités sont clairement définies selon chaque poste de travail et chaque employé.

❖ **Organigramme :**

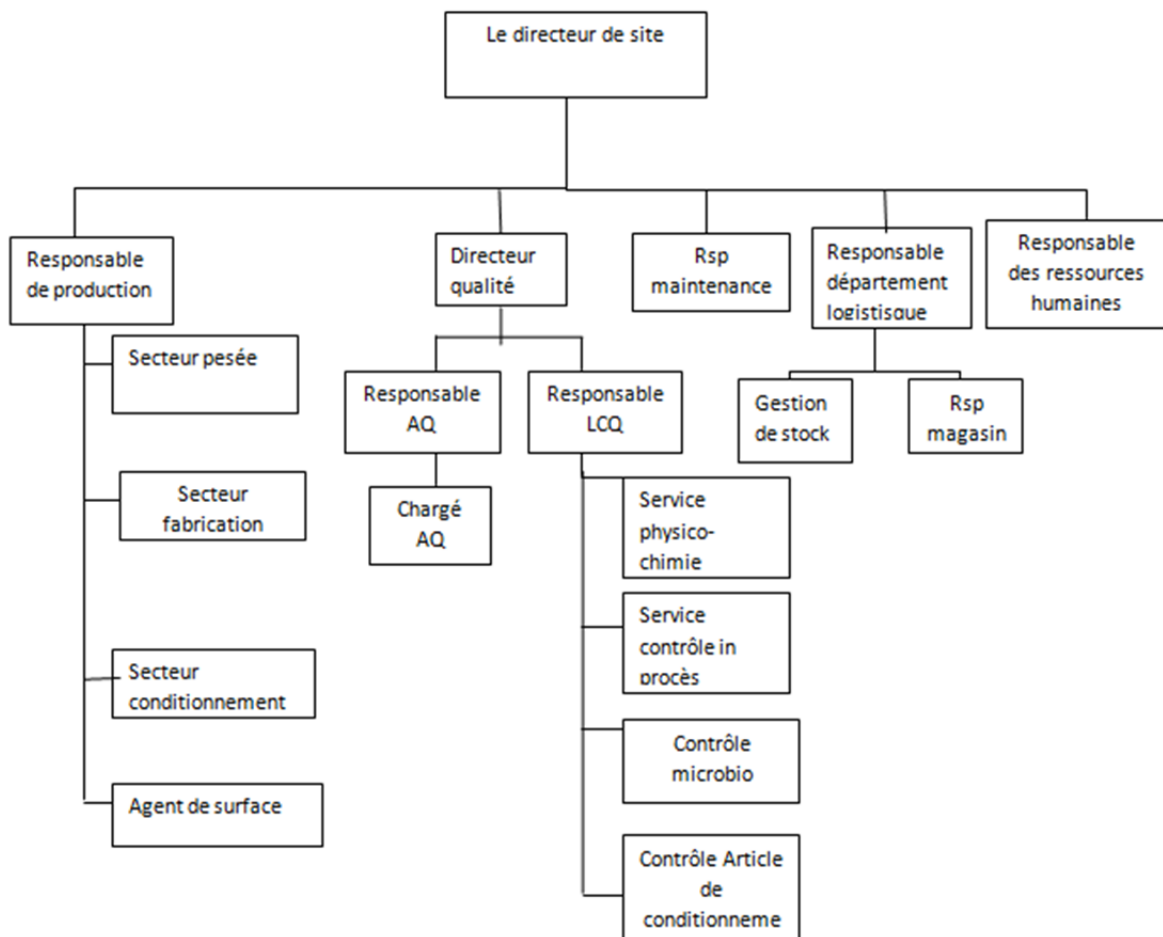


Figure 17 : Organigramme Continental Lab. Pharm.

III. Les Objectifs de l'étude :

III.1 Objectif principal :

Etude et suivi du dossier de renouvellement de l'enregistrement avec variation de produit Amodex® Gé 500 mg gélule et préparation d'un dossier de variation de produit Amodex® 1g comprimé dispersible en vue de changer ses spécifications liées au pH et leur dépôt au niveau de l'agence nationale des produits pharmaceutiques et l'appréciation des réajustements apportés par cette dernière.

III.2 Objectifs secondaires :

- Préparation et élaboration d'un dossier de renouvellement d'enregistrement avec variation d'Amodex® Gé 500 mg, gélule.
- Réalisation d'une étude en recherchant la cause des résultats hors tendance de pH du produit Amodex® 1g comprimé dispersible et proposition d'un changement de spécifications.
- Rédaction du dossier en format CTD (Conversion d'un dossier ancien format en format CTD).
- Réalisation des Revues Annuelles Qualité Produit liés au pH.
- L'analyse statistique des différentes APR.

IV. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude expérimentale réalisée au laboratoire continental pharma suite à un stage de 6 mois (de 3/11/2017 au 30/04/2018).

V. Matières, matériel et équipements :

V.1 Matières premières utilisées

- Amoxicilline tri hydratée.
- Silice colloïdale anhydre (Aérosil200).
- Crospovidone.
- Stéarate de magnésium.
- Aspartam.
- Arôme mandarine orange.
- Cellulose micro cristalline.



V.2 Les équipements utilisés :

- Balance **SHIMADZU A UW220D.**
- pH mètre **METTLER TOLEDO.**
- HPLC.
- Bain ultra son **Wise Clean.**
- Agitateurs magnétiques.
- Dissolu test.



Figure 11 : Balance.

Figure 12 : pH mètre.



Figure 13 : HPLC.



Figure 14 : Bain Ultra son.



Figure 15 : Agitateur magnétique.



Figure 16 : Dissolu test

***Partie 1 : Préparation et élaboration
d'un dossier de renouvellement
d'enregistrement avec variation
d'Amodex® Gé 500 mg gélule***

I. Introduction :

La décision d'enregistrement d'un médicament est renouvelée de façon continue pendant toute sa durée de commercialisation, il se peut dans certains cas que ce renouvellement soit accompagné d'une variation.

Ces variations sont multiples et parfois nécessaires pour suivre tous progrès technique, scientifique et toute évolution d'ordre réglementaire.

Ce qui est le cas de l'Amodex® Gé gélule 500 mg pour lequel on a préparé le dossier de renouvellement de sa décision d'enregistrement mais avec variations dont les changements sont les suivants :

- ✓ Changement de l'adresse du siège social ;
- ✓ L'actualisation du temps de désagrégation selon la pharmacopée européenne en vigueur 8^{ème} édition ;
- ✓ Le rajout d'une deuxième composition de la gélule.

Avant de préparer le dossier de variation proprement dite, on devrait tous d'abord suivre la procédure de change contrôle pour évaluer l'impact de ces changements sur la qualité de produit.

Une fois préparé, le dossier est déposé auprès de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

Après son évaluation, l'ANPP a exigé de faire la cinétique de dissolution, l'introduire dans le dossier, de rendre le test de dissolution comme un test de routine de fait de l'actualisation du temps de désagrégation selon la pharmacopée. Pour cela, on a préparé aussi le complément de dossier après une nouvelle initiation de procédure de change contrôle et le déposer à nouveau auprès de l'ANPP.

II. Description du produit :

Tableau V: Informations sur le produit Amodex Gé 500 mg gélule

Nom	Amodex
Forme galénique	Gélule
Forme	Sèche
Classe thérapeutique	Antibiotiques Antibactérien de la famille de béta lactamines
Durée de validité	3 ans
Conditionnement	Boite 12
Indication	Traitement des infections bactériennes à germe sensible
Voie d'administration	Voie orale

III. Méthodologie :

III.1 Cas de renouvellement sans variation :

Toute demande de renouvellement de la décision d'enregistrement doit être déposée par l'établissement pharmaceutique industriel auprès de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques **90 jours** avant l'expiration de sa durée de validité.

Pour un simple renouvellement (renouvellement sans variation) ; le dossier déposé contient la partie administrative citée si dessous :

- Une lettre d'accompagnement ou courrier de demande où on doit mentionner l'objet de la demande et la liste des documents présents dans le dossier ;
- La fiche de recevabilité ;
- Quittance de paiement avec le bordereau de versement ;
- L'Ancien Décision d'Enregistrement ;
- Le dernier accusé de l'ancien dépôt ;

- L'attestation des différents intervenants dans la production du produit Amodex Gé 500 mg gélule qui sont : Fabricant du principe actif, Fabricant et conditionneur du produit fini et Site de contrôle qualité et libérateur de lot ;
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication (ou GMP) de la substance active ;
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication (ou GMP) du produit fini ;
- Autorisation d'exploitation et de fabrication de tout site intervenant dans le processus de fabrication de la substance active ;
- Autorisation d'exploitation et de fabrication de tout site intervenant dans le processus de fabrication du produit fini ;
- La structure de prix ;
- Attestation de respect de dossier chimique et pharmaceutique.

III.2 Cas de renouvellement avec variation :

Après l'obtention de la DE, le fabricant peut apporter des modifications pour de nombreuses raisons. Toutefois, toute modification d'un élément d'une DE quelle que soit son importance doit être préalablement autorisée par ANPP qui réévalue le dossier du médicament concerné afin de garantir son innocuité, sa qualité et son efficacité.

Au cours de notre période de stage, certaines modifications sont apportées pour le produit Amodex Gé 500 mg gélule et qui font l'objet d'informer les autorités par le dépôt d'une variation :

- Changement de l'adresse du siège social.
- Actualisation du temps de désagrégation selon la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.
- Le rajout d'une deuxième composition de la gélule.

III.3 Processus suivi :

III.3.1 Classification de la variation :

Selon les ICH :

- Le Changement de l'adresse du siège social : est une variation mineure type IA dont l'ancienne adresse « Rue Mohamed Frih N° 16 Oran » est devenue « Z. I lot 21 /29 En Nedjma Oran-Algérie ».
- Actualisation du temps de désagrégation selon la pharmacopée européenne en vigueur (8^{ème} édition) : est considérée aussi comme une variation mineure type IA.
- Le rajout d'une deuxième composition de gélule : il s'agit d'un changement dans les composants du système de coloration entre l'ancienne et la nouvelle gélule. Elle est considérée comme mineure si elle répond aux conditions suivantes:
 - Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple: temps de désagrégation, profil de dissolution).
 - Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose - au moment de la mise en œuvre pour les types IA - de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement auprès de l'ANPP.
 - Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux exigences des directives applicables (par exemple, les directives 94/36/CE et 2008/128/CE pour les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires)
 - Le profil de dissolution du nouveau médicament, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité).

III.3.2 Mise en place de la variation :

III.3.2.1 Lancement de la procédure de « Change Control » :

Cette procédure représente la première étape mise en place au sein de l'entreprise pour toute proposition de change contrôle. Elle permet de documenter le changement, évaluer son impact « sécurité, qualité, business » et l'approuver pour sa mise en application.

Ces changements sont gérés par plusieurs étapes organisées comme suite :

❖ **Etape 01** : Proposition, classification et évaluation du changement :

Ce change control a été proposé suite au changement de la composition de la gélule par le fournisseur approuvé. Le département des affaires réglementaires effectue une demande auprès de département AQ à travers une Fiche d'Enregistrement présentée comme suit :

☞ Date / Nom et Fonction de demandeur / Service / N° de la variation (par ordre chronologique).

☞ Type de changement :

Equipement.

Procédé.

Produit fini (Changement de la spécification de temps de désagrégation)

Matière première (changement de la composition de la gélule)/ Article de conditionnement.

Autre : Adresse.

☞ Objectif de la demande :

Le rajout d'une composition de gélule.

Le changement de l'adresse du siège social.

L'actualisation de temps de désagrégation selon la pharmacopée européenne en vigueur.

☞ Description de la situation actuelle :

La décision d'enregistrement de produit Amodex[®] Gé 500 mg gélule contient l'adresse suivant : «Rue Mohamed Frih N°16 Oran».

Le temps de désagrégation de ce produit est de 15 min.

Le produit Amodex[®] Gé 500 mg est fabriqué à partir d'une gélule dont la composition est la suivante :

« Gélatine ; oxyde de titane ; oxyde de fer ; érythrosine ; indigotine. »

☞ Description détaillée du changement proposé :

La nouvelle adresse de siège social dans la DE devient : « Z.I. lot 21/29 En Nedjma Oran-Algérie. »

Le temps de désagrégation après l'actualisation est de 30 min.

La nouvelle composition de deuxième gélule est la suivante :

« Gélatine, Oxyde de titane, Bleu brayant, Carmoisine, Tartrazine, Sunset yellow (Jaune orangé S) ».

☞ Résumé du plan d'action :

-Pour le changement de l'adresse de siège social :

- Changement de tout document avec l'ancienne adresse

-Pour l'actualisation de temps de désagrégation :

- Changement de la procédure de contrôle.
- Modification des fiches du paillasse.
- Modification des bulletins et des certificats d'analyse.
- Dossier d'enregistrement
- Dossier de lot.

-Pour le rajout d'une deuxième composition de gélule :

- Lancement de la production de deux lots de taille industrielle.
- Mise en stabilité.

- Profils de dissolution des deux gélules (vides et remplies).
- Mentionner les excipients à effet notoire sur la notice, le résumé des caractéristiques de produit (RCP) et l'étui.

☞ Départements impactés :

Assurance qualité(AQ)

Laboratoire de contrôle qualité (LCQ)

Affaires réglementaires(AR)

Production

☞ Produits impactés :

Produit Amodex® Gé 500 mg gélule.

☞ Documents impactés :

Procédure de contrôle.

Spécifications internes.

Bon à tirer (BAT).

Dossier de lot.

Dossier d'enregistrement.

Certificat et bulletin d'analyse.

Fiches paillasse.

☞ Avantages escomptés :

Elargir la spécification de temps de désagrégation afin de minimiser le risque de la non-conformité.

☞ Risque :

Il peut y arriver un risque sur la qualité de produit fini :

- Echec de stabilité de produit.

- Risque d'avoir deux profils de dissolution non comparables.

L'introduction du change control ne sera accordée qu'après évaluation d'impact et évaluation de risque par les départements : HSE, assurance qualité et la direction de site.

❖ **Etape 02** : Préparation de la mise en application du changement :

Une réunion s'est déroulée avec les responsables des différents départements afin de les informer du changement et d'évaluer l'impact lié à ce dernier.

Un plan d'action détaillé (N° action, action à mener, responsabilité, échéance) a été établi avec une approbation de tous les membres présents.

Tableau VI: Plan d'action de l'étape 2 de premier change contrôle.

Plan d'action			
N° action	action à mener	Responsabilité	Date de réalisation
1	Production de deux lots de taille industrielle	Département de Production.	xx /xx /xxxx
2	Changement des BAT, RCP, Fiche d'intérêt thérapeutique, Formulaire A.	Département des affaires réglementaires	xx /xx /xxxx
3	Modification de la spécification du temps de désagrégation 30 min au lieu de 15 min.		
4	Dépôt et paiement de bordereau de versement.		
5	Préparation de dossier de variation		
6	Obtention d'approbation des autorités		
7	Mise en stabilité les deux lots produits	Laboratoire de contrôle qualité	xx /xx /xxxx
8	Réalisation d'une étude comparative des profils de dissolution de l'ancienne et la		

	nouvelle gélule.		
9	Modification de la procédure d'analyse	Département Assurance	xx /xx /xxxx
10	Modification de la documentation de LCQ : Bulletin d'analyse Certificat d'analyse Fiches paillasse	Qualité	

❖ **Etape 03** : Mise en application des changements :

Cette étape a pour but d'assurer le suivi de réalisation des actions prévues citées dans le tableau ci-dessus.

❖ **Etape 04** : Evaluation et clôture des changements

III.3.2.2 Préparation de la variation :

Après la mise en place de la procédure « change control », chaque département concerné par ces changements doit accomplir ses tâches.

❖ **Production des deux lots** :

Le département de la production lance la fabrication des deux lots de taille industrielle avec la nouvelle gélule après réception de l'ordre de fabrication (OP) validé.

❖ **Mise en stabilité** :

Les deux lots de taille industrielle ont été fabriqués, analysés à T0 et mis en stabilité en conditions accélérés (Température : 40°C, Humidité : 75%) et réels (Température : 30°C, Humidité : 65%).

❖ **Dépôt et paiement du bordereau de versement** :

Un bordereau de versement a été déposé auprès de la Ministère de Santé Publique et de Réforme Hospitalière et signé dans un délai de 20 jours.

Une fois signé, le paiement de 150 000 DA du bordereau se fera au niveau de la direction des impôts.

❖ Détermination des excipients à effets notoires :

Du fait de changement de la composition de la gélule, nous devons vérifier si cette dernière contient des excipients à effet notoire.

En se référant à la Liste des Excipients à Effet Notoire(102), on a constaté que les colorants utilisée pour la nouvelle gélule sont des colorants azoïques qui peuvent provoquer des réactions allergiques :

- ✓ E 102 : Tartrazine
- ✓ E 110 : Jaune orangé S
- ✓ E 122 : Carmoisine

La présence de ces colorants fait l'objet de l'ajout de la rubrique « excipient à effet notoire » dans :

- ✓ Le Résumé Caractéristique de Produit (RCP) ;
- ✓ La Notice ;

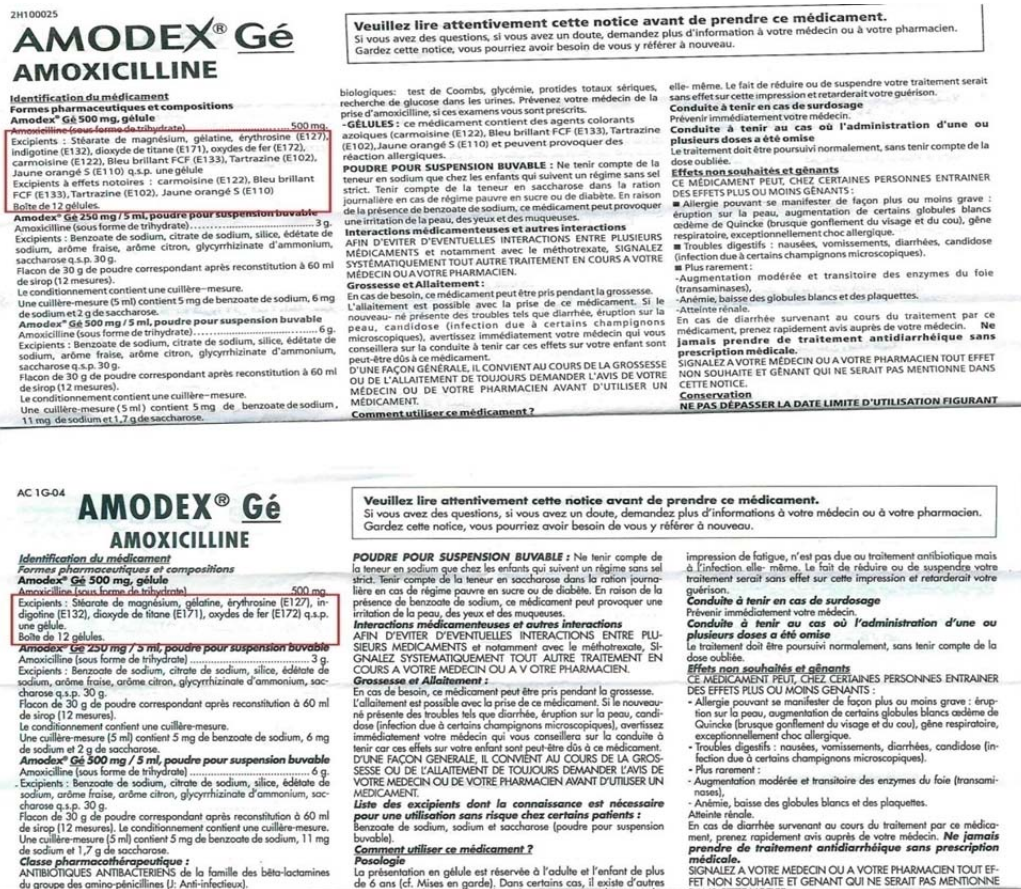


Figure 18: Notice Amodex avant et après le changement de la composition de gélule

✓ L'Etui ;



Figure 19: Etui Amodex avant et après le changement de la composition de gélule.

✓ Dépliant et fiche posologie.

❖ Etude comparative des profils de dissolution :

Pour que la variation soit acceptée, il faut que les profils de dissolution des deux gélules (ancienne / nouvelle) soient comparables.

Pour cela, le laboratoire de contrôle qualité a effectué une étude comparative des deux gélules ancienne et nouvelle ; vide et remplie à T45 /T60 /T 80.

III.3.2.3 Dossier à déposer dans le cadre de variation :

Une lettre d'accompagnement ou courrier de demande où on doit mentionner l'objet de la demande et la liste des documents présents dans le dossier ;

- La fiche de recevabilité ;
- Quittance de paiement avec le bordereau de versement ;
- Descriptif des modifications ;
- L'Ancienne Décision d'Enregistrement ;

- Le dernier accusé de l'ancien dépôt ;
- Formulaire A et ses annexes + Formulaire d'intérêt Thérapeutique ;
- L'attestation des différents intervenants dans la production du produit Amodex Gé 500 mg gélule qui sont : Fabricant du principe actif, Fabricant et conditionneur du produit fini et Site de contrôle qualité et libérateur de lot ;
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication (ou GMP) du produit fini ;
- Autorisation d'exploitation et de fabrication de tout site intervenant dans le processus de fabrication du produit fini ;
- Attestation de respect de dossier chimique et pharmaceutique ;
- RCP / Notice / Etui modifiés ;
- Sections concernées par les modifications du dossier CTD ;
- Certificat d'analyse du produit fini ;
- Certificats d'analyses de la matière première et des excipients ;
- Attestation de correspondance des lots de substance active et de produit fini ;
- Echantillons (selon la table d'échantillonnage).

III.3.3 Dossier déposé dans notre cas auprès de l'ANPP :

Du fait de la synchronisation de l'expiration de la date de validité de la décision d'enregistrement du produit avec ces changements apportés, nous avons déposé un seul dossier pour les deux.

Le dossier est déposé sous format CTD :

❖ Module 01 :

Ce module est déposé sous un format papier et un format électronique sous forme CD.

- Courrier de la demande : deux exemplaires ;
- Fiche de recevabilité : en deux exemplaires (voir annexe 12) ;

- Bordereau de versement avec quittance de paiement (voir annexe 11) ;
- Descriptif des modifications : deux exemplaires (voir annexe 15) ;
- La DE d'Amodex[®] Gé 500 mg gélule (**Document interne**) ;
- Accusés du dépôt MSPRH du dossier de renouvellement D'Amodex[®] Gé 500 mg gélule (**document interne**) ;
- Formulaire A et ses annexes (voir annexe 10) ;
- Attestation des différents intervenants (**Document interne**) ;
- Certificats BPF et autorisation de fabrication et d'exploitation du fabricant de produit fini (**Document interne**) ;
- Certificat BPF et autorisation et d'exploitation de site de fabrication de la substance active. (**Document interne**) ;
- RCP/ Notice/ Etui Amodex[®] Gé 500 mg gélule ;
- Structure de prix (**Document interne**) ;
- Certificat d'analyse de produit fini soumis en deux exemplaires (**Document interne**) ;
- Certificat d'analyse de la substance active qui a servi à la fabrication de lot soumis (**Document interne**) ;
- Attestation de corrélation : substance active et produit fini ;
- Attestation de respect de dossier pharmaceutique ;
- Echantillons du produit fini : 01 échantillon technico- réglementaire déposés au niveau de l'ANPP+ 180 unités (gélules) selon la table d'échantillonnage (Voir annexe 8) auprès de LNCPP annexe Oran.

❖ **Module 02 :**

Non Applicable.

❖ Module 03 :

Elle est déposée en format électronique, ne contenant que les sections concernées par la modification.

3.2. S. Substance active : Non Applicable

3.2. P. Produit fini :

3.2. P.1 : Description et composition de produit.

3.2. P.3.1 : Fabricant.

3.2. P.4 : Contrôle des excipients.

3.2. P.5 : Contrôle de produit fini :

3.2. P.5.1 : Spécifications : le temps de désagrégation devient 30 min au lieu de 15 min.

3.2. P.5.2 : Méthodes analytiques.

3.2. P.5.4 : Analyse des lots.

3.2. P.5.6 : Justification des spécifications :

3.2. P.8 : Stabilité.

En plus de ces sections, le module 3 est accompagné par :

- Le rapport des études de stabilité.
- Les résultats de l'étude comparative du profil de dissolution.

Le dossier CTD contient deux autres modules (04 et 05) mais puisqu'il s'agit d'un renouvellement avec variation ces deux sections sont non applicables.

III.3.4 Les résultats des études réalisées :***III.3.4.1 Le rapport des études de stabilité :***

Le produit Amodex Gé 500 mg gélule a été étudié en stabilité, en blister Aluminium/PVC après le changement de la composition de la gélule. Deux lots (17041 et 170042) ont été mises en conditions réelles (30°C ; 65 % ± 5%) et accélérées (40°C ; 75 % ± 5%).

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants :

❖ Pour le premier lot 170041 :

Tableau VII : Résultats des études de stabilité de lot 170041.

		Réelles		Accélérées	
N° de lot : 170042		Conditions : 30°C ±2°C ; 65 % ± 5%		Conditions : 40°C ±2°C ; 75 % ± 5%	
	Spécifications	0 mois	3 mois	0 mois	3 mois
Aspect	Gélule de taille 0 avec une coiffe orange et un corps gris clair contenant une poudre blanche compacté	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	Masse de répartition spécifique du lot ±7,5 % (550,37 – 639,62)	598.1mg	600.4mg	598.1mg	601.3 mg
Uniformité de masse	02 gélules peuvent s'écarter de la masse moyenne de ±7.5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de ±15%	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Temps de désagrégation	≤30 min à 37°C± 2 °C	13min 40 sec	10min 53 sec	13min 40 sec	10min 32 sec
Perte à la dessiccation	≤12%	0,42%	3,34%	0.42%	0.64%
Test de dissolution	Le % d'Amoxicilline anhydre dissous est supérieur ou égale à 80%	Non effectué	Non effectué	Non effectué	Non effectué
Identification du principe actif par	Même temps de rétention pour le pic principal de la	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

HPLC	solution à examiner et celui de la solution témoin				
Dosage du principe actif Amoxicilline par HPLC	500.0mg \pm 5% par gélule, (soit entre 475.0 mg et 525.0mg)	507.73mg	503,74mg	507.73mg	494.17 mg
Détermination des substances apparentées	\leq 5.0%	Non effectué	Non détecté	Non effectué	0.37%

❖ Pour le deuxième lot 170042 :

Tableau VIII : Résultats des études de stabilité de lot 170042.

		Réelles		Accélérées	
N° de lot : 170042		Conditions : 30°C \pm 2°C ; 65 % \pm 5%		Conditions : 40°C \pm 2°C ; 75 % \pm 5%	
	Spécifications	0 mois	3 mois	0 mois	3 mois
Aspect	Gélule de taille 0 avec une coiffe orange et un corps gris clair contenant une poudre blanche compacté	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	Masse de répartition spécifique du lot \pm 7,5 % (550,37 – 639,62)	599.3 mg	600.5 mg	599.3 mg	599.6mg
Uniformité de masse	02 gélules peuvent s'écarter de la masse moyenne de \pm 7.5% mais la masse	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

	d'aucune unité ne peut s'écarter de $\pm 15\%$				
Temps de désagrégation	≤ 30 min à $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ °C	14min 23 sec	09mi 50 sec	14min 23 sec	14min 50 sec
Perte à la dessiccation	$\leq 12\%$	0.17%	0.18%	0.17%	0.40%
Test de dissolution	Le % d'Amoxicilline anhydre dissous est supérieur ou égale à 80%	NA	99.21%	Non effectué	97.08%
Identification du principe actif par HPLC	Même temps de rétention pour le pic principal de la solution à examiner et celui de la solution témoin	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage du principe actif Amoxicilline par HPLC	500.0mg $\pm 5\%$ par gélule, (soit entre 475.0 mg et 525.0mg)	507.33mg	502.65mg	507.33mg	477.11mg
Détermination des substances apparentées	$\leq 5.0\%$	Non effectué	0.32%	Non effectué	0.32%

III.3.4.2 L'étude du profil de dissolution :

Cette étude reprend les spécifications du produit fini Amodex Gélule 500 mg ainsi que les résultats :

- Du profil de dissolution d'un lot fabriqué avec l'ancienne composition de la gélule (Gélule 1) contre un lot fabriqué avec la gélule de la nouvelle composition (Gélule 2).
- De dissolution des gélules vides : Gélule 1 contre Gélule 2.

Tableau IX: Les données relatives pour les deux lots étudiés.

Numéro de lot PF	Taille du lot (UF)	Date de Fabrication	Date de Péremption	Gélule utilisée
LOT1	150 000	05/2016	05/2019	Gélule1 ancienne composition
LOT2	150 000	02/2017	02/2020	Gélule 2 Nouvelle composition

Tableau X : Spécifications et résultats du produit fini « T0 ».

Paramètre	Spécification	Résultats	
		Lot 1	Lot 2
Aspect	Gélule de taille 0, avec une coiffe orange et un corps gris clair contenant une poudre blanche compactée.	Conforme	Conforme
Masse moyenne	Masse de répartition spécifique du lot $\pm 7,5\%$	601,3 mg	599,3 mg
Uniformité de masse	2 gélules peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 7,5\%$ mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de la masse moyenne $\pm 15\%$	Conforme	Conforme
Temps de désagrégation	≤ 30 minutes	Conforme	Conforme
Identification de l'Amoxicilline par HPLC	La solution témoin et la solution à examiner ont le même temps de rétention.	Conforme	Conforme

Dosage de l'Amoxicilline par HPLC	500 mg±5% par gélule (475 mg – 525 mg)	503,86 mg	507,33 mg
-----------------------------------	---	-----------	-----------

❖ **Dissolution comparative des gélules remplies :**

Le milieu utilisé est le milieu de routine (pH neutre, Température= 37°C± 0,5).

Tableau XI : Résultats de test de dissolution des deux lots en pourcentage dans le milieu de routine.

Paramètre	Spécification	Résultats		Ratio lot2/lot1
		« lot1 »	« lot2 »	
Dissolution des gélules remplies :				
• Dissolution à 45 minutes	≥80%	89,75 %	86,05 %	0.96
• Dissolution à 60 minutes	≥80%	98,63 %	96,51 %	0.98
• Dissolution à 80 minutes	≥80%	93,22 %	99,70 %	1.07

☞ Dissolution à 60 minutes :

Gélule 1 :

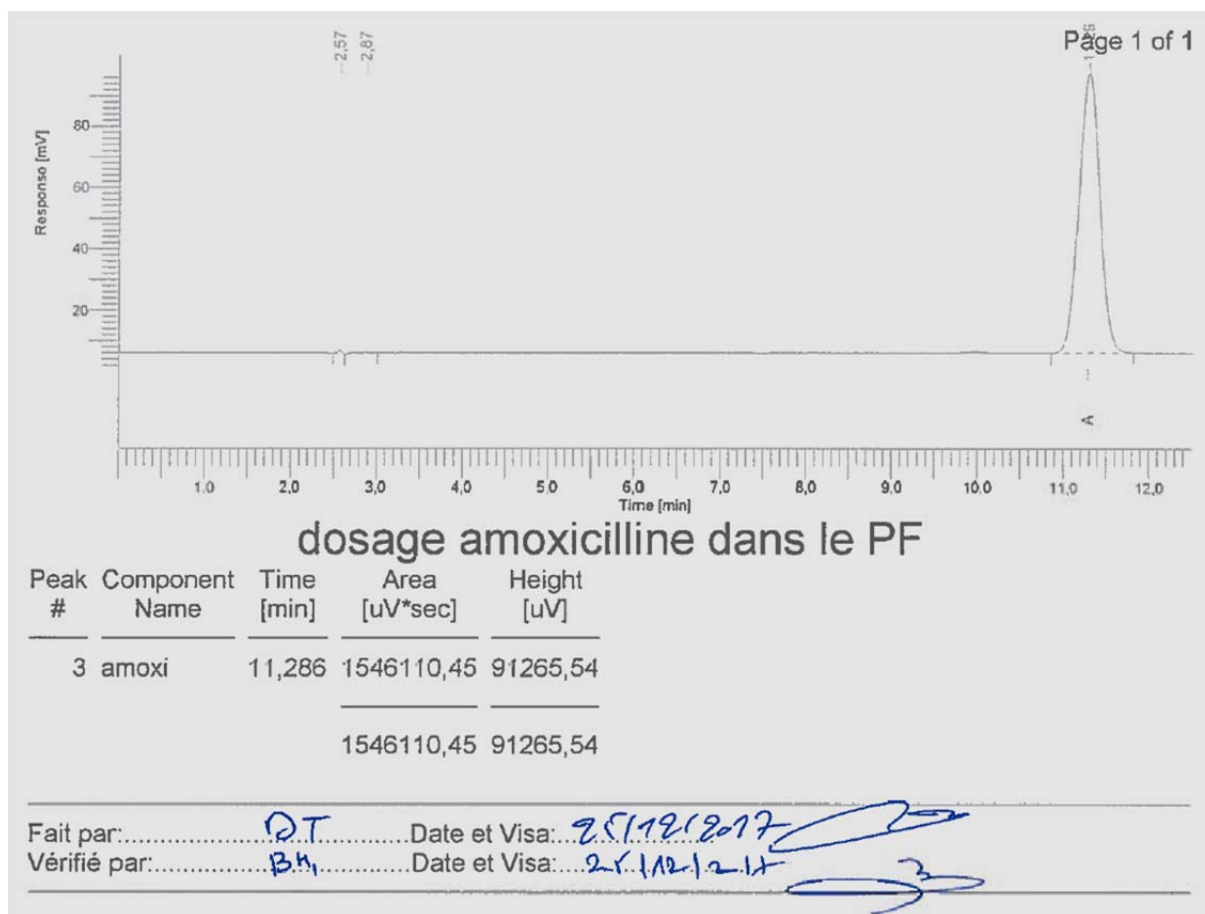


Figure 20: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 remplie à 60 min.

Gélule 2 :

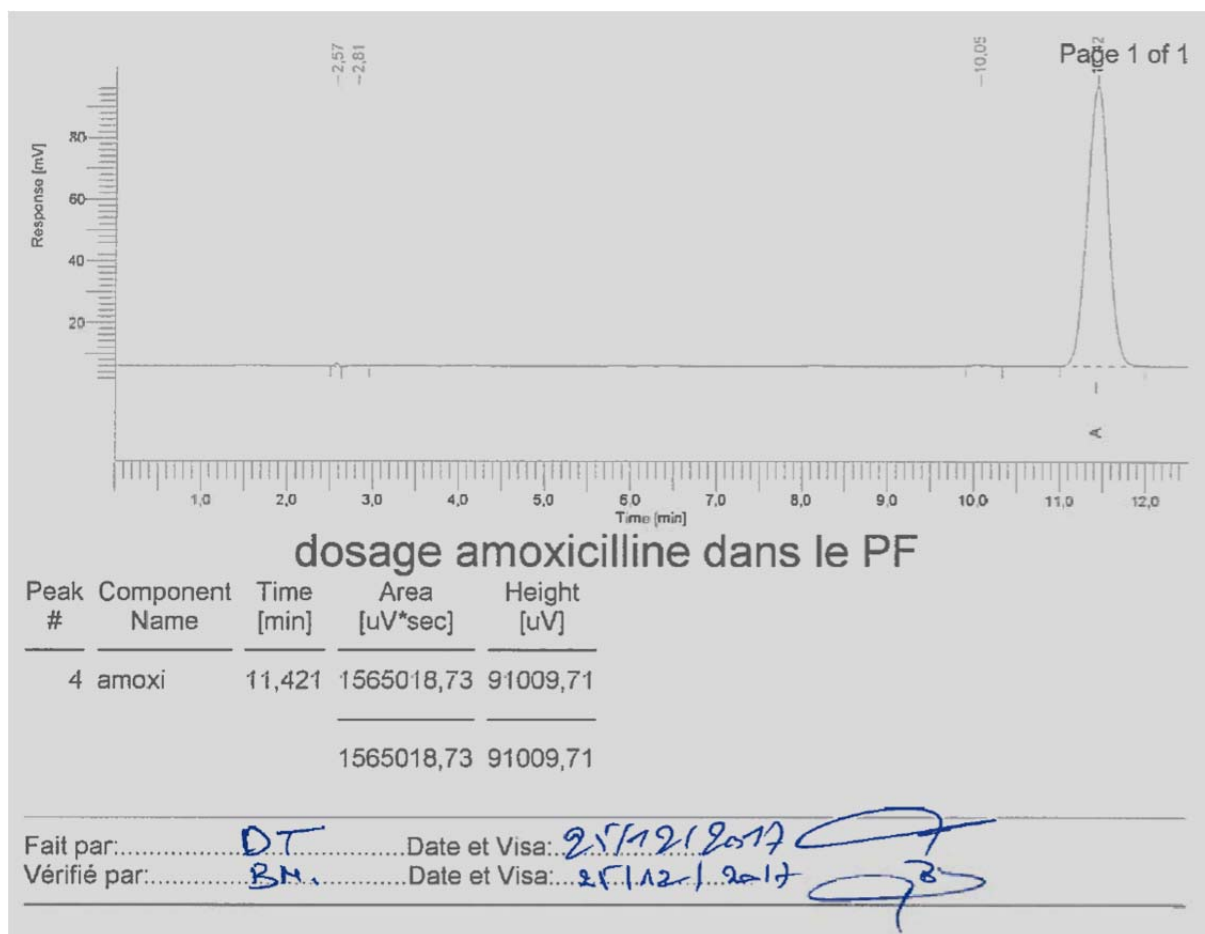


Figure 21: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 remplie à 60 min.

☞ Dissolution à 80 minutes :

Gélule 1 :

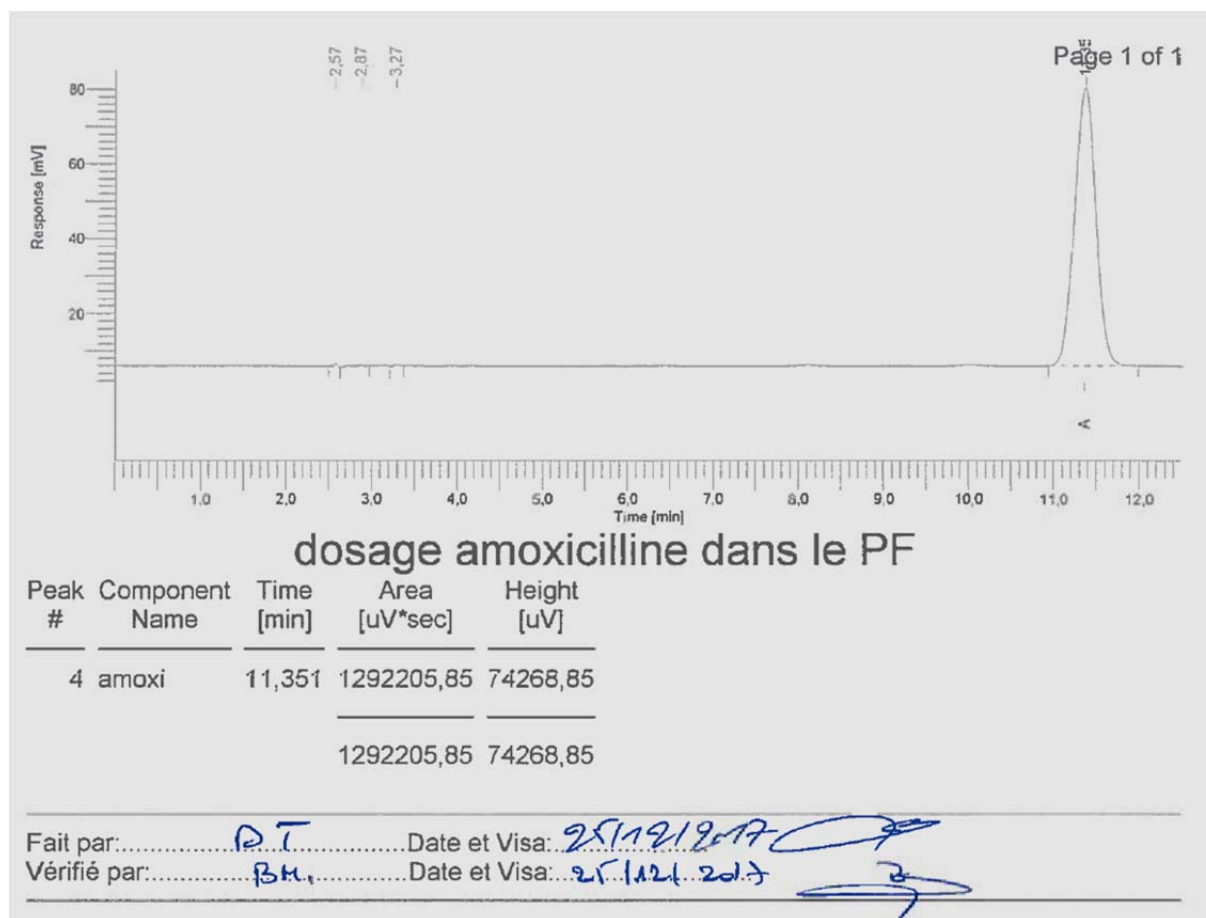


Figure 22 : Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 remplie à 80 min.

Gélule 2 :

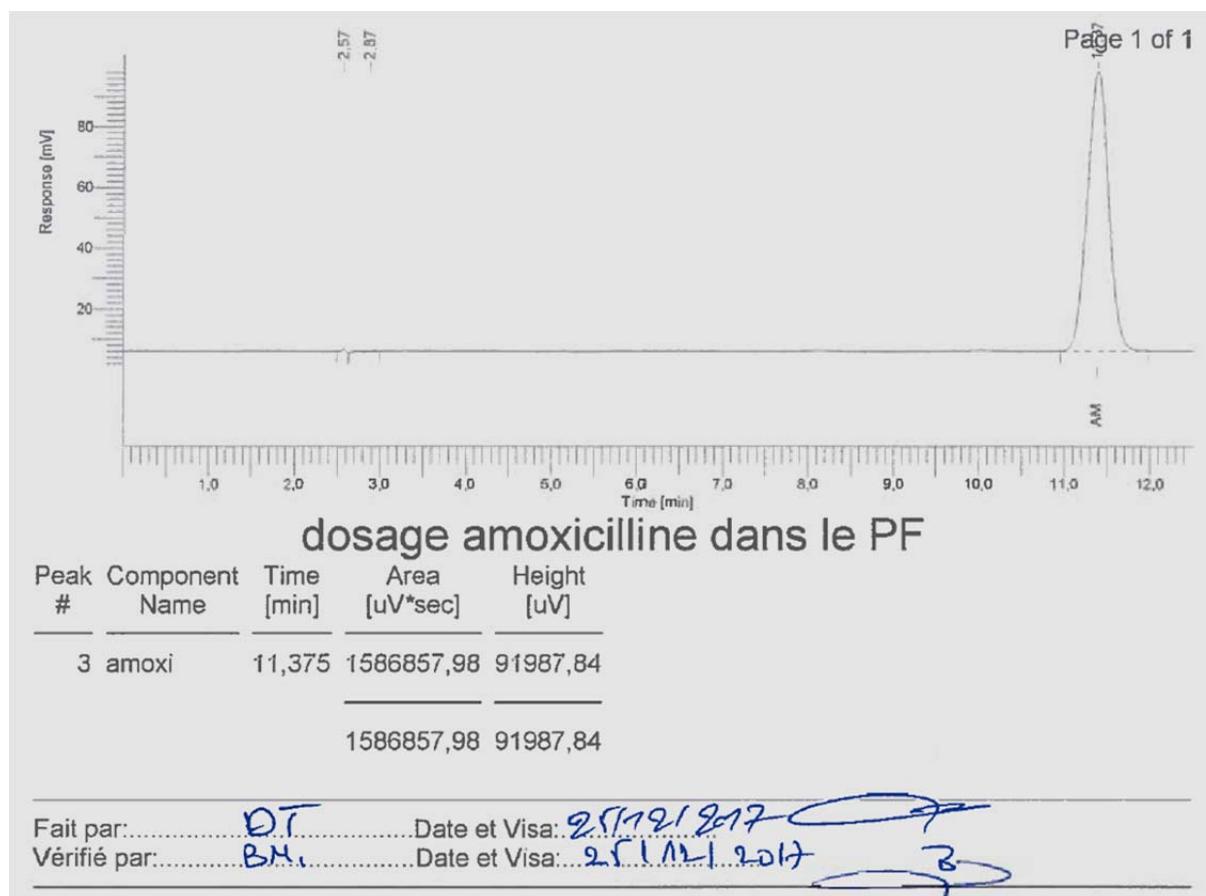


Figure 23: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 remplie à 80 min.

❖ **Dissolution comparative des gélules vides :**

Le milieu est toujours le milieu de routine :

Tableau XII : Résultats de dissolution des deux gélules vides en pourcentage dans le milieu de routine.

Paramètre	Spécification	Conclusion	
		Lot1	Lot 2
Dissolution des gélules vides : <ul style="list-style-type: none"> • Dissolution à 60 minutes • Dissolution à 80 minutes 	L'absorbance doit être nulle à la longueur d'onde définie pour l'analyse	Conforme	Conforme
		Conforme	Conforme

☞ Dissolution à 60 minutes :

Gélule 1 :

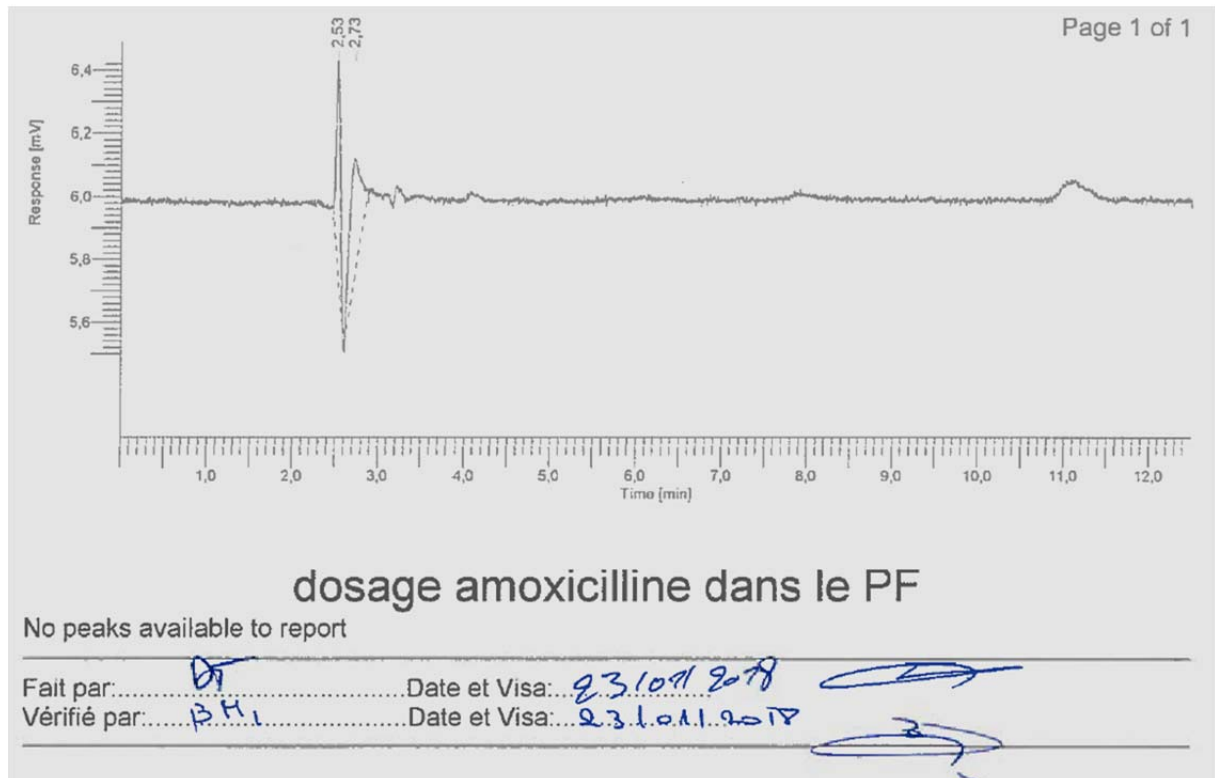


Figure 24: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 vide à 60 min.

Gélule 2 :

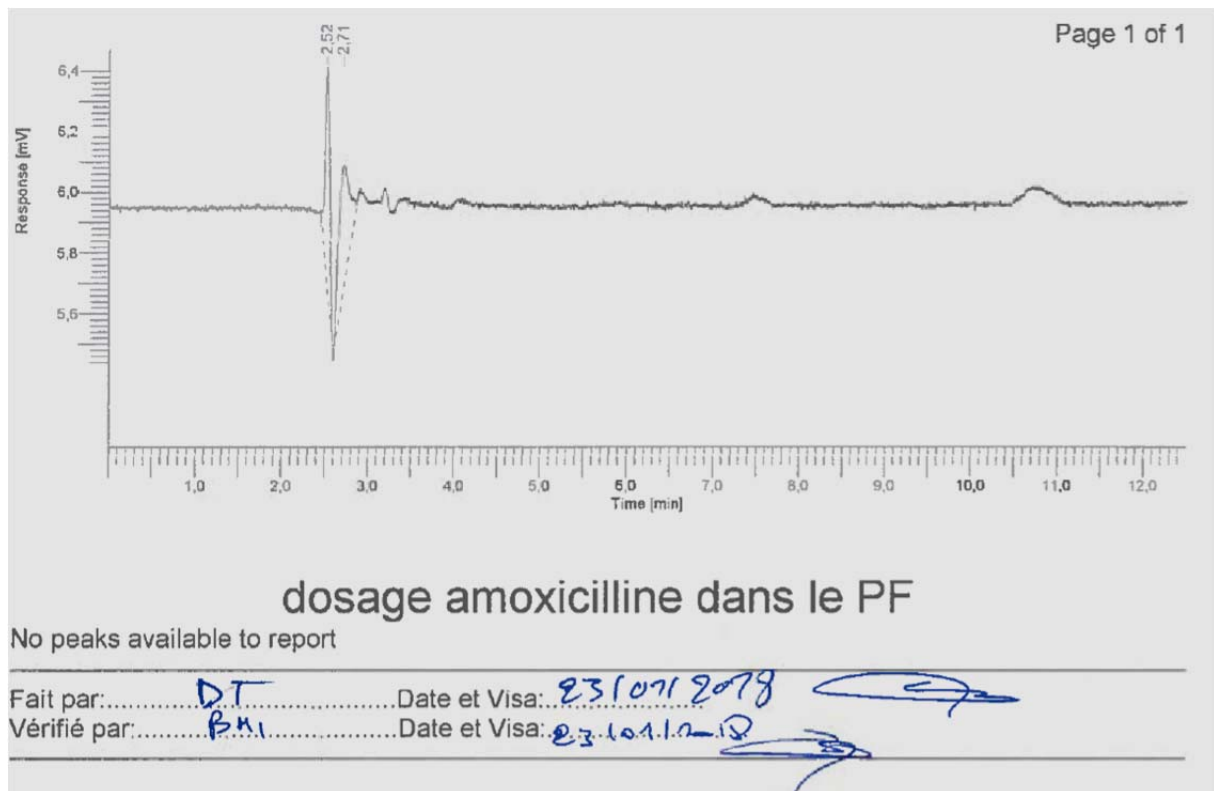


Figure 25: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 vide à 60 min.

☞ Dissolution à 80 minutes :

Gélule 1 :

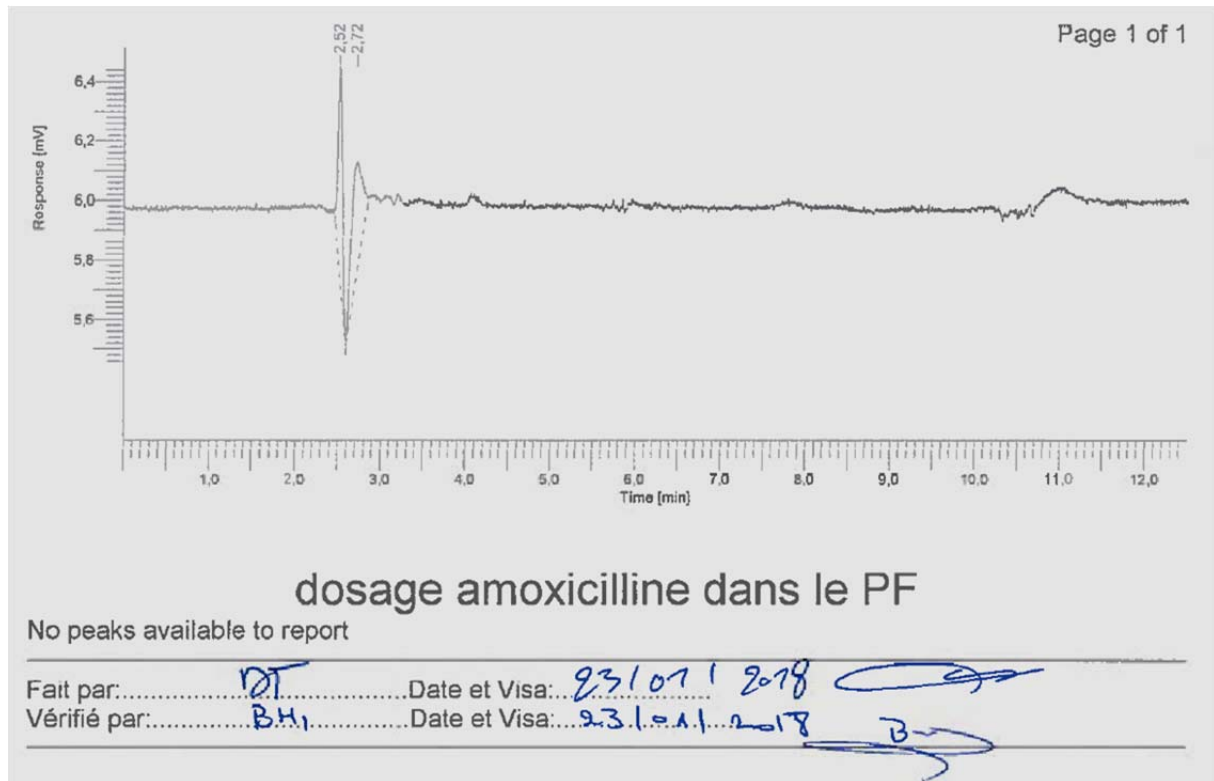


Figure 26: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 1 vide à 80 min.

Gélule 2 :

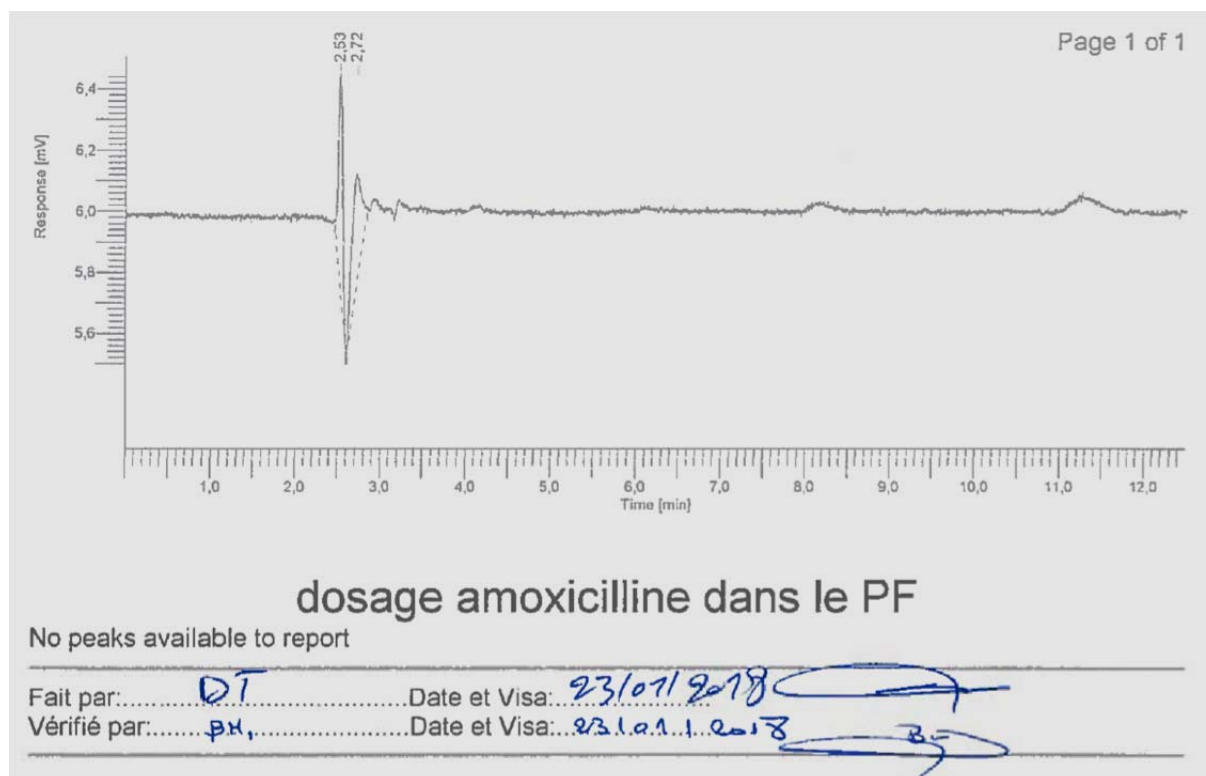


Figure 27: Chromatogramme représentant l'absorbance de la gélule 2 vide à 80 min.

III.3.5 Discussion :

❖ Etude de stabilité :

Les résultats de la mise en stabilité des deux lots de produit Amodex Gé 500 mg gélule fabriqués à base de la nouvelle composition de la gélule dans les conditions réelles et accélérées après une durée de trois (03) mois ont montré que tous les paramètres étudiés sont conformes aux spécifications. Par conséquent, on peut dire que les deux lots sont stables.

Ces résultats suffisent pour déposer le dossier de variation auprès des autorités puisqu'ils acceptent les dossiers avec les résultats de 3 mois à condition que le laboratoire continue les études de 6 mois (pour les conditions accélérées), de 9, 12, 18, 24 et 36 mois (pour les conditions réelles) et il doit compléter le dossier une fois terminées.

❖ Etude comparative de profil de dissolution :

Les études de dissolution sont effectuées dans un milieu de dissolution décrit dans le dossier pharmaceutique du produit.

Les figures n°20, 21, 22 et 23 montrent les chromatogrammes de dosage d'Amoxicilline dans le produit fini Amodex Gé 500 mg gélule à 60 min et 80 min pour les deux types de gélule (ancienne et nouvelles composition), on remarque que les 2 gélules absorbent à la même longueur d'onde avec un temps de rétention presque identique.

De plus, les résultats des chromatogrammes des deux gélules vides à 60min et 80 min montrent qu'il n'y a pas un composant qui absorbe à la même longueur d'onde que celle d'Amoxicilline et qui peut interférer son pic d'absorption.

Le tableau n° XI montre les résultats de pourcentage de dissolution des deux gélules dans les différents points. On remarque que le taux de dissolution de chaque gélule 1 et 2 à 45 min, 60 min et 80 min sont supérieures à 80 %, donc conformes à la spécification.

Pour avoir une équivalence entre les deux gélules, on a évalué les ratios entre les pourcentages de l'Amoxicilline libéré par la gélule 1 (ancienne composition) et gélule 2 (nouvelle composition), ils doivent être supérieurs à 0.85, ce qui est le cas pour nos résultats à différents points 45 min, 60 min et 80 min.

D'après ces résultats, on peut conclure que le profil de dissolution des deux gélules (ancienne et nouvelle ; vide et remplie) est comparable, et il n'y a pas une interférence de la gélule 2 sur le dosage du principe actif.

Une fois le dossier est complété par le rapport des études de stabilité et les résultats des études de dissolution, il a été déposé au niveau de l'ANPP.

IV. Compte rendu de l'agence :

Après son évaluation par la commission d'enregistrement des médicaments, le dossier est jugé recevable par ANPP mais il restait quelques réserves à compléter.

L'ANPP a demandé de faire une cinétique de dissolution au lieu de l'étude comparative de profil de dissolution des deux gélules puisque le profil de dissolution à lui seul ne nous a pas permis de trancher quant à la similarité ou la différence entre les profils.

Selon le dossier pharmaceutique, le laboratoire libérait les lots de produit Amodex® Gé 500 mg gélule avec un temps de désagrégation de 15 min sans faire le test de dissolution, alors que la pharmacopée exige un temps de désagrégation de 30 min avec un temps de dissolution de 60 min, l'ANPP a demandé au le laboratoire de fournir une justification sur la non

réalisation du test de dissolution comme test de routine et prouver la spécification de temps de désagrégation qui est de 15 min, ou se conformer à la pharmacopée européenne en vigueur et rendre le test de dissolution parmi les paramètres de la libération des lots.

V. Préparation et dépôt de complément de dossier :

V.1 Procédure « Change contrôle » :

Pour rendre le test de la dissolution comme un test de routine, il faut initier de nouveau la procédure de change contrôle en suivant les mêmes étapes citées précédemment mais avec les différences suivantes :

❖ Etape 01 :

☞ Date / Nom et Fonction de demandeur / Service / N° de la variation (par ordre chronologique).

☞ Type de changement :

Equipement.

Procédé.

Matière première / Article de conditionnement.

Produit fini (test de dissolution)

Autre

☞ Objectif de la demande :

Le rajout du test de dissolution comme un test de routine

☞ Description de la situation actuelle :

Le test de dissolution est un test qui n'est pas utilisé en routine mais il est effectué que pour les lots de la validation.

☞ Description détaillée du changement proposé :

Suite à l'actualisation de temps de désagrégation qui devient de 30 min au lieu de 15 min ; l'ANPP a exigée de rendre le test de dissolution comme un test de routine pour la libération des lots pour se conformer à la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur.

☞ Résumé du plan d'action :

Changement de la procédure de contrôle.

Modification des fiches du paillasse.

Modification des bulletins et des certificats d'analyse.

Changement des spécifications dans le dossier d'enregistrement

Changement des spécifications dans le dossier de lot.

☞ Départements impactés :

Assurance qualité

Laboratoire de contrôle qualité

Affaires réglementaires

☞ Produits impactés :

Produit Amodex Gé 500 mg gélule.

☞ Documents impactés :

Procédure de contrôle

Spécifications internes

Dossier de lot

Dossier d'enregistrement

Certificat et bulletin d'analyse

Fiches paillasse

☞ Avantages escomptés :

Pour se conformer à la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur.

☞ Risque :

Rien à saisir.

❖ **Etape 02** : Préparation de la mise en application du changement :

Tableau XIII: Plan d'action de l'étape 2 de deuxième change contrôle.

Plan d'action			
N° action	action à mener	Responsabilité	Date de réalisation
1	Changement des spécifications dans le dossier d'enregistrement.	Département des affaires réglementaires	xx /xx /xxxx
2	Modification de la procédure d'analyse	Laboratoire de contrôle qualité	xx /xx /xxxx
3	Modification de la documentation de LCQ : Bulletin d'analyse Certificat d'analyse Fiches paillasse	Département Assurance Qualité	

V.2 Cinétique de dissolution :

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la méthode statistique du « fit factor » basée sur le calcul de deux facteurs à savoir le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , en prenant les mêmes pourcentages de dissolution calculés précédemment (utilisé pour le premier dépôt de la variation) (103).

Deux courbes (ou profils) sont dites similaires si f_1 est inférieur à 15 et f_2 est supérieur ou égale à 50 selon les recommandations de la Food and Drug Administration (103).

Tableau XIV : Statistiques de comparaison des profils de dissolution.

Temps de dissolution	Rt	Tt	Rt-Tt
45 minutes	89,75	86,05	3,7
60 minutes	98,63	96,51	2,12
80 minutes	93,22	99,70	-6,48
F1	0,23		
F2	97,05		

Avec :

- **Rt** : % de dissolution du principe actif au temps t du lot 1(référence)
- **Tt** : % de dissolution du principe actif au temps t du lot 2(échantillon à tester)

La détermination du pourcentage de dissolution de l'Amoxicilline dans les lots nous a permis de tracer les profils de dissolution de chacun d'eux.

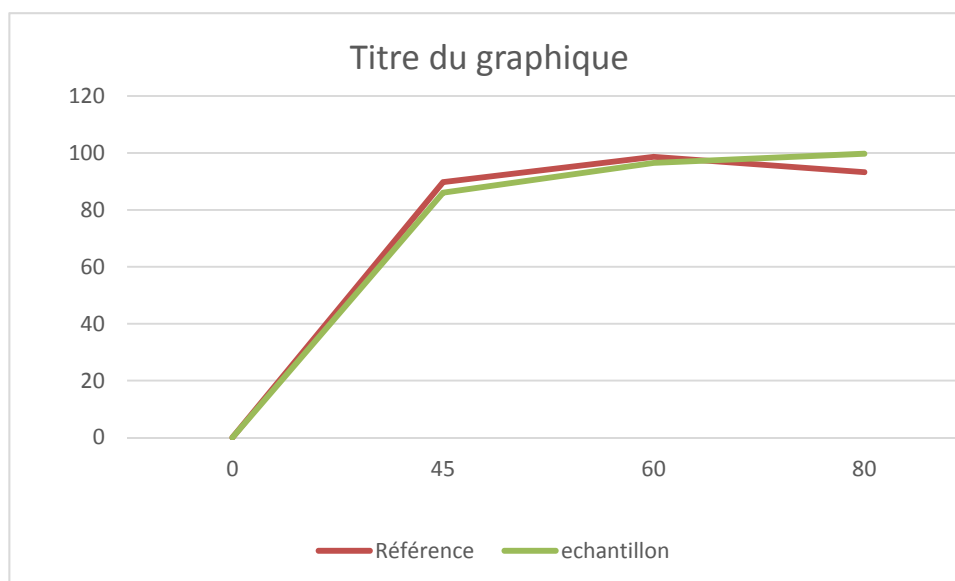


Figure 28 : Profil de dissolution comparatif de l'Amoxicilline dans le lot fabriqué avec gélule 1 « référence » et lot fabriqué avec gélule 2 « échantillon ».

❖ Interprétation des résultats :

Le pourcentage de dissolution après 45 min, 60 min et 80 min pour les deux lots (référence et échantillon à tester) dans le milieu de routine sont conformes aux normes de l'USP (minimum 80%).

Les facteurs de similitude et de différence de lot fabriqué avec la gélule 2 (nouvelle composition) par comparaison avec le lot fabriqué avec la gélule 1 (ancienne composition) selon la méthode de « fit factor » sont bien vérifiés puisque $f_1=0,23$ ($f_1 < 15$) et $f_2= 97,05$ ($f_2 > 50$).

D'après les résultats obtenus des profils de dissolution, on voit que le profil de l'échantillon à tester est presque superposable au profil de la référence.

D'après ces résultats, on a pu constater que :

Les deux échantillons sont conformes aux spécifications.

Les résultats de test de dissolution in vitro ont montré que les cinétiques de dissolution sont similaires.

Aucun impact sur la qualité du produit fini.

Aucune interférence de la gélule 2 sur le dosage du principe actif.

V.3 Sections concernées dans le dossier CTD :

3.2. P.5.1 : Spécification.

3.2. P.5.2 : Méthodes analytiques.

3.2. P.8 : Stabilité.

VI. Analyse sur site :

Après la recevabilité de dossier et le dépôt de la partie contrôle de dossier auprès de LNCPP annexe d'Oran, ce dernier vient assister le contrôle de tous les paramètres de produit Amodex Gé 500 mg gélule avec le LCQ de l'entreprise.

Un bulletin de conformité est envoyé au LNCPP Alger qui à son tour l'envoie au l'ANPP.

VII. Attente de l'approbation par l'ANPP :

Le laboratoire a obtenu une approbation verbale par l'Agence nationale des produits pharmaceutiques en attente d'un écrit officiel.

***Partie 2 : Étude d'une variation due
au changement de spécification du
pH de produit Amodex® 1g
comprimé dispersible***

I. Introduction :

En phase de production en routine, il arrive qu'on rencontre des déviations par rapport aux limites d'acceptation, ce qui est le cas pour le produit Amodex® 1g comprimé dispersible. Nous avons remarqué que les résultats de pH des derniers lots ; produits dans l'année 2017 ; tendent vers la limite supérieure tandis que le produit obtenu est conforme.

Dans ce cadre, Nous avons effectué une étude pour rechercher les principales causes de cette tendance, et proposer des solutions pour augmenter la robustesse de système de sorte qu'il ne sera pas affecté par les changements de matières premières tout en assurant la qualité requise du produit fini.

Pour cela, un dossier de variation pour le changement des spécifications du pH (élargissement des spécifications) est déposé auprès des autorités après avoir réalisé une étude sur les causes probables pour ces changements, cherché une solution convenable, puis suivre ce dossier et les exigences de l'agence vis-à-vis cette variation.

Avant de commencer cette étude, une conversion de dossier d'enregistrement de ce produit du l'ancien format Notice To Applicants (NTA) au format Commun Technical Document (CTD) doit être mise en place.

II. Conversion d'un dossier de demande d'une autorisation de mise sur le marché du l'ancien format NTA au format CTD :

Le dossier d'enregistrement du produit Amodex® 1g comprimé dispersible existait depuis 1993 sous ancienne format NTA. Elle se compose de IV parties :

- Partie I : Résumé de dossier.
- Partie II : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique.
- Partie III : Documentation toxicologique.
- Partie IV : Documentation clinique.

Lors de la conversion de son dossier d'enregistrement en format CTD, la réécriture de la documentation existante est susceptible d'être nécessaire pour les modules 1, 2 et 3.

Les modules 4 et 5 du CTD, qui contiennent respectivement des rapports d'études non cliniques et cliniques, pourraient nécessiter moins de modification lors de conversion puisque les autorités ne recommandent pas de reformuler ces deux parties pour les produits déjà enregistrés.

Le contenu de la partie I du format NTA est incorporé dans les Modules 1 et 2 du format CTD, tel que :

-La partie IA (*formulaire de demande et documentation "Données administratives"*), et partie IB (*information sur le produit proposé "RCP"*) se trouvent dans le module 1

-La partie IC (*rapports d'experts*) dans le module 2.

-Le contenu de la partie II concernant *les données de la qualité* doit être transposé dans le Module 3 du format CTD.

Mais, on a remarqué qu'il y a une différence entre les deux formats en termes d'ordre d'information ainsi que la distinction claire et nette entre les sections (3.2.S) de la substance active et (3.2.P) du produit fini de CTD ; par opposition au format NTA où on trouve dans les parties IIC (contrôle de matière première, y compris les excipients et les matériaux d'emballages) et IIF (stabilité) des informations convenables pour les deux : substance active et produit fini.

La partie IIA du format NTA s'intéresse de la composition (y compris la formule unitaire, récipient, formule utilisée pour les essais cliniques et en fin le développement

galénique). Alors que dans le format CTD, cette rubrique se trouve en sous-section 3.2.P.2 de la section 3.2.P du produit fini.

En plus, lorsqu'un produit contient plusieurs principes actifs, une section 3.2.S (du module 3) distincte doit être fournie pour chacun.

Tableau XV : Comparaison entre l'ancien format NTA et le format CTD.

NTA	Données	CTD	Données
Partie I	Résumé du dossier : Données administratives, Informations sur le produit(RCP), Rapports d'experts.	Module 1	Informations administratives et régionales
		Module 2	Résumé du CTD Les rapports d'experts incluant dans la partie I sont remplacés par ce module.
Partie II	Documentation chimique, pharmaceutique et biologique	Module 3	Qualité
Partie III	Documentation toxicologique	Module 4	Etudes précliniques
Partie IV	Documentation clinique	Module 5	Etudes cliniques

III. Etude de la tendance du pH de produit Amodex 1g comprimé dispersible :

Pour la réalisation de cette étude, nous avons opté pour une revue annuelle qualité du produit (APR).

Elle permet d'avoir une vision exacte et détaillée du niveau de qualité de la production des différents produits au sein de l'entreprise et de juger si des modifications sont nécessaires afin d'assurer le maintien de la qualité spécifiée des produits selon la réglementation en vigueur.

Son objectif est d'exploiter statistiquement les résultats obtenus, en vue d'analyser les tendances ainsi qu'adopter les conformités par rapport aux spécifications et de s'assurer de la maîtrise des changements et la mise en place d'un seuil d'alerte (spécification interne) pour paramètre.

III.1 Description du produit à étudier :

Le tableau ci-dessous résume les informations de produit étudié :

Tableau XVI: Informations sur le produit Amodex Gé 1g comprimé dispersible.

Nom	Amodex
Forme galénique	Comprimé dispersible
Forme	Sèche
Classe thérapeutique	Antibiotiques Antibactérien de la famille de béta lactamines
Durée de validité	2 ans
Conditionnement	Boite 14
Indication	Traitement des infections bactériennes à germe sensible
Voie d'administration	Voie orale

III.2 Méthodologie :

III.2.1 Etudes statistiques :

III.2.1.1 Calcul de la périodicité :

En ce qui concerne notre spécialité, la revue est réalisée pour deux dernières années 2016 et 2017 de fait que le nombre des lots de l'année 2017 n'est pas suffisant pour effectuer une revue.

Le tableau suivant résume le calcul du nombre de lots fabriqués durant les deux années 2016 et 2017.

Tableau XVII : calcul du nombre de lots.

Produit	Nombre de lot/ an	
	2017	2016
Produit (Amodex 1 g comprimé dispersible)	46	82

III.2.1.2 Collecte des données :

La collecte se fait tout simplement dans un tableau Excel qui va répertorier les résultats déjà mesurés du pH de tous les lots des années 2016/2017.

Ce tableau nous a servi à faciliter l'exploitation de ces données par une analyse statistique, en calculant certains paramètres (moyenne, écart type, capabilité,) qui nous aiderons notamment dans la réalisation des graphes.

III.2.1.3 Traitement et analyse des données :

III.2.1.3.1 Etude de la dispersion du pH :

A l'aide de la loi normale, nous avons étudié la dispersion des valeurs du pH de produit Amodex® Gé 1g comprimé dispersible en calculant les paramètres d'estimation suivants :

- ☞ Limites supérieures et limites inférieures : qui sont définies dans le dossier de lot.
- ☞ La moyenne : qui caractérise la position de la dispersion.

☞ L'Ecart type : qui caractérise la dispersion des valeurs de part et d'autre de la moyenne.

Tableau XVIII : Les résultats des paramètres calculés.

Limite inférieur	Limite supérieur	Moyenne(μ)	Ecart type(σ)
4	6	5,78	0,17

Après le calcul de tous les paramètres nécessaires, nous avons tracé la courbe de gaussienne représentée ci-dessous :

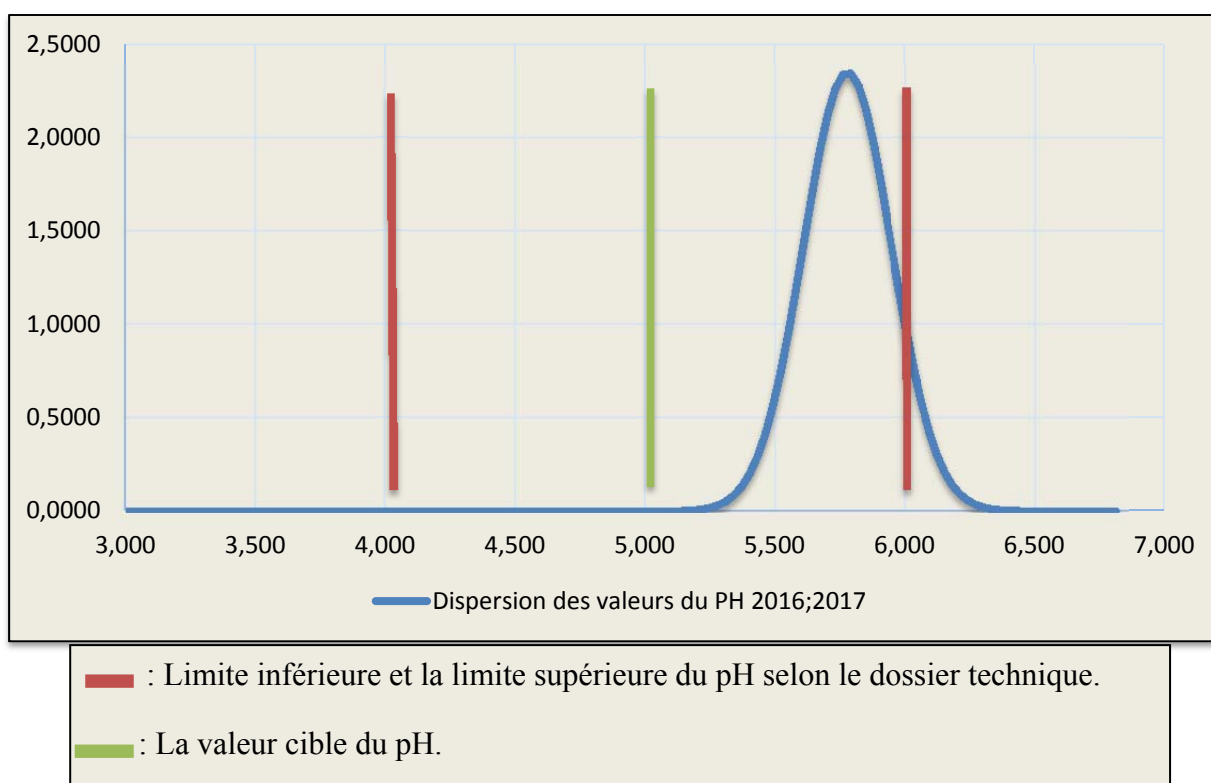


Figure 29 : Courbe de gaussienne de la dispersion des valeurs du pH des deux années 2016/2017.

III.2.1.3.2 Indices de capabilité :

Pour apprécier la capacité du système à produire des lots conformes dont le pH est compris entre les limites de tolérance fixées par le dossier technique, nous avons calculé les indices suivants :

☞ *Performance potentielle Pp :*

- Définition :

L'indicateur P_p (*Process Performance*) représente le rapport entre l'intervalle de tolérance ciblé et la dispersion du processus. Cet indicateur compare la performance attendue du procédé (l'intervalle de tolérance) et la performance obtenue sur celui-ci (la dispersion).

- Calcul :

$$Pp = \frac{IT}{6 \times \sigma}$$

Avec :

IT : L'intervalle de Tolérance : intervalle compris entre les deux limites de spécifications.

σ : L'écart type.

Application numérique : $Pp = \frac{6-4}{6 \times 0,17}$

$$Pp = 1,96$$

- Normes :

Normes	Interprétation
$Pp < 1,33$	Non capable
$Pp > 1,33$	Capable

☞ *Performance actuelle Ppk :*

- Définition :

L'indicateur Ppk est un indicateur de dérèglement. Il représente le décentrage de la distribution par rapport aux tolérances. Il se calcule de la manière suivante :

- Calcul :

$$Ppk = \frac{K}{3\sigma}$$

Avec :

K : distance entre la moyenne de notre processus et la limite de tolérance la plus proche

3σ : Moitié de la dispersion long terme

$$Ppk = \frac{|5,78 - 6|}{3 \times 0,17}$$

$$Ppk = 0,44$$

- Normes :

Normes	Interprétation
$Ppk < 1,33$	Processus décentré, non capable.
$Ppk > 1,33$	Processus centré, capable.
$Pp = Ppk$	Processus centré.

III.2.1.3.3 Discussion des résultats :

La figure ci-dessus montre la répartition approximée par la loi normale (courbe de gauss) des données du pH par rapport aux limites des spécifications.

La courbe est en forme de cloche, décalée par rapport à la cible et certaines données ne sont pas comprises à l'intérieur de l'intervalle défini par les spécifications.

L'indice $Pp > 1,33$: malgré qu'il est représentatif mais on ne peut plus en déduire le pourcentage hors tolérance du pH (% défauts), raison pour laquelle on a eu recours au calcul de Ppk.

L'indice $Ppk < 1,33$: le processus est décentré et non capable avec des résultats hors tendance (Out of trend OOT), cela signifie que le paramètre du pH de notre spécialité n'est pas bien maîtrisé.

III.2.1.4 Analyse et gestion des résultats hors tendances :

D'après l'extrait suivant du chapitre 6.32 de BPF européennes :

« Les résultats hors spécification ou les tendances anormales doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou tout dérivé significatif doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes de chapitre 8 de présent guide et en concertation avec les autorités compétentes»(104).

La tendance anormale des valeurs du pH vers la limite supérieure fait l'objet d'une investigation suivi d'une communication aux autorités de santé.

Comme notre étude statistique a montré une tendance anormale des valeurs du pH, une enquête doit être réalisé pour analyser ces données et identifier la ou les causes probables mises en jeu grâce à un outil appelé « Diagramme d'Ishikawa » ou encore appelé diagramme cause-effet (105).

III.2.1.4.1 Diagramme d'Ishikawa et analyse des 5M du processus :

Au moyen des «5M» (Milieu, Matériel, Méthode, Matière et Main d'œuvre) ce diagramme permet de classifier les cinq causes fondamentales, afin de déterminer si elles doivent être retenues ou non (106).

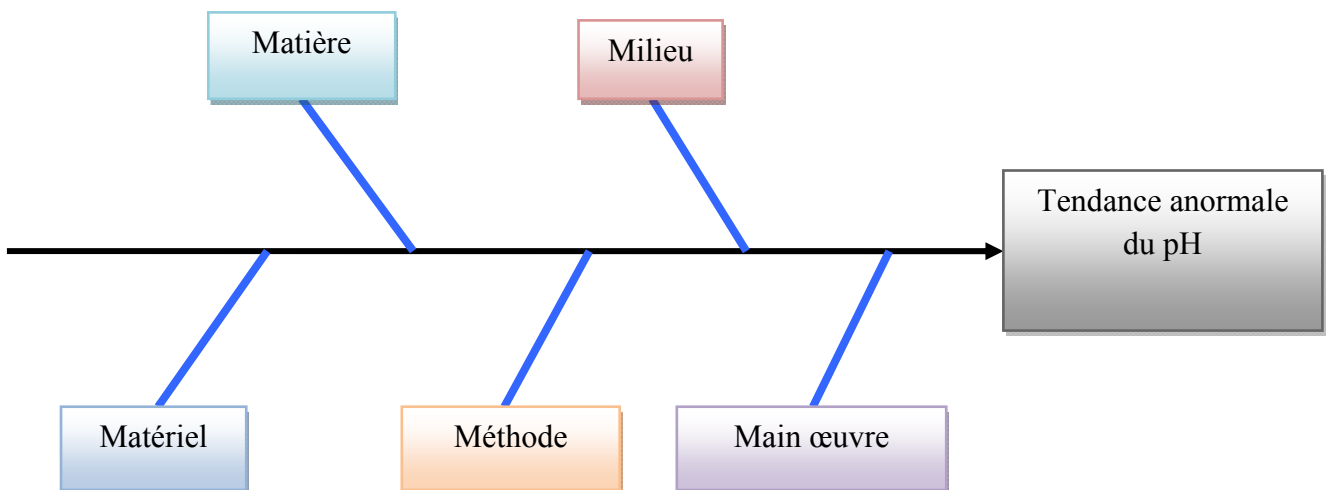


Figure 30 : Diagramme d'Ishikawa.

Dans cette enquête, nous avons trouvé que les quatre M suivants sont respectés :

- Le milieu est bien conceptionné et agréé par le ministère de santé dont la température et l'humidité sont bien définies ;
- Les équipements utilisés sont qualifiés ;
- Le personnel est compétant et bien formé ;
- L'existence des procédures de fabrication et de contrôle facilitant l'application des méthodes.

Par conséquent, le problème peut être dû à la matière, au niveau de principe actif ou les excipients.

Durant l'année 2016/2017, la période de la tendance de pH, le laboratoire a changé de manière imprévisible le fabricant des excipients suivants :

- Cellulose microcristalline(CMC) : le 01 Mars 2016, il y avait un changement du fabricant « S.A. INFINITY » par le fabricant « AKHIL HEALTHE CARE ».
- Arôme mandarine-orange-citron (arôme m-o-c): depuis 2014, cet excipient a connu plusieurs changements de fabricant.
- Stéarate de magnésium : le 09 Novembre 2016, il y avait un changement du fournisseur de cet excipient et son utilisation a débuté le 02 Février 2017.
- Ces changements peuvent influencer la qualité des excipients et par conséquent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit fini.

III.2.1.4.2 Détection des causes probables :

A. Sous dosage d'Amoxicilline :

L'Amoxicilline a un caractère acide avec un pH compris entre 3,5 – 5,5. Son dosage dans un comprimé doit se trouver dans un intervalle de : (950 mg-1050 mg) avec une cible de 1g (1000 mg).

Donc, un changement dans le dosage peut influencer entre autre le pH du produit fini.

De ce fait, Nous avons proposé que l'augmentation des valeurs du pH du produit fini peut être due à un sous dosage d'Amoxicilline.

Pour confirmer cette hypothèse, une revue qualité de dosage de l'Amoxicilline a été effectuée pour étudier sa dispersion au cours de la même période 2016/2017 avec le calcul de la moyenne, l'écart type et les indices de capabilité.

- ✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>
999,22	17,21

Le calcul de la moyenne et l'écart type sert à tracer la courbe de la dispersion suivante :

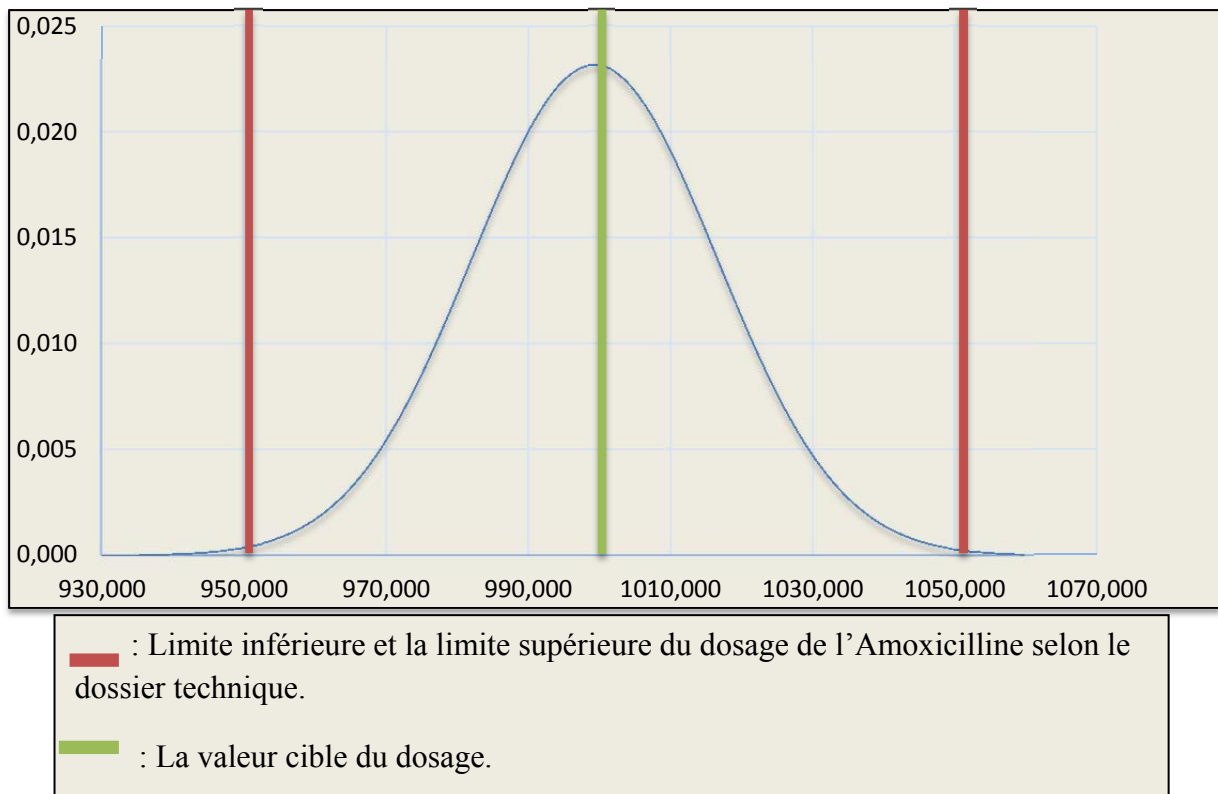


Figure 31 : Courbe de gausse représentant la dispersion de dosage de l'Amoxicilline dans les années 2016/2017.

✓ Calcul des indices de capabilité :

Ppk	Pp
0,95	0,97

La figure ci-dessus montre une courbe sous forme de cloche, bien centrée sur la cible puisque le Pp et le Ppk sont proches mais elle n'est pas capable du fait que les deux paramètres sont inférieurs à 1,33 avec un risque minime d'un sous et sur dosage à la fois.

B. Changement de fabricant de la cellulose microcristalline :

La cellulose microcristalline est un excipient utilisé comme diluant dans le produit Amodex 1g comprimé dispersible, il a un caractère basique avec un pH compris entre « 5-7,5 », inscrit à la pharmacopée.

Le changement détecté lors de notre investigation peut avoir un impact direct ou indirect sur le pH de produit fini.

Pour détecter cet impact, nous avons étudié la dispersion du pH avant et après le changement.

On a obtenu les résultats suivants :

1. Premier fabricant : S.A. INFINITY

✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

Moyenne	Ecart type
5,12	0,350

La courbe obtenue est la suivante :

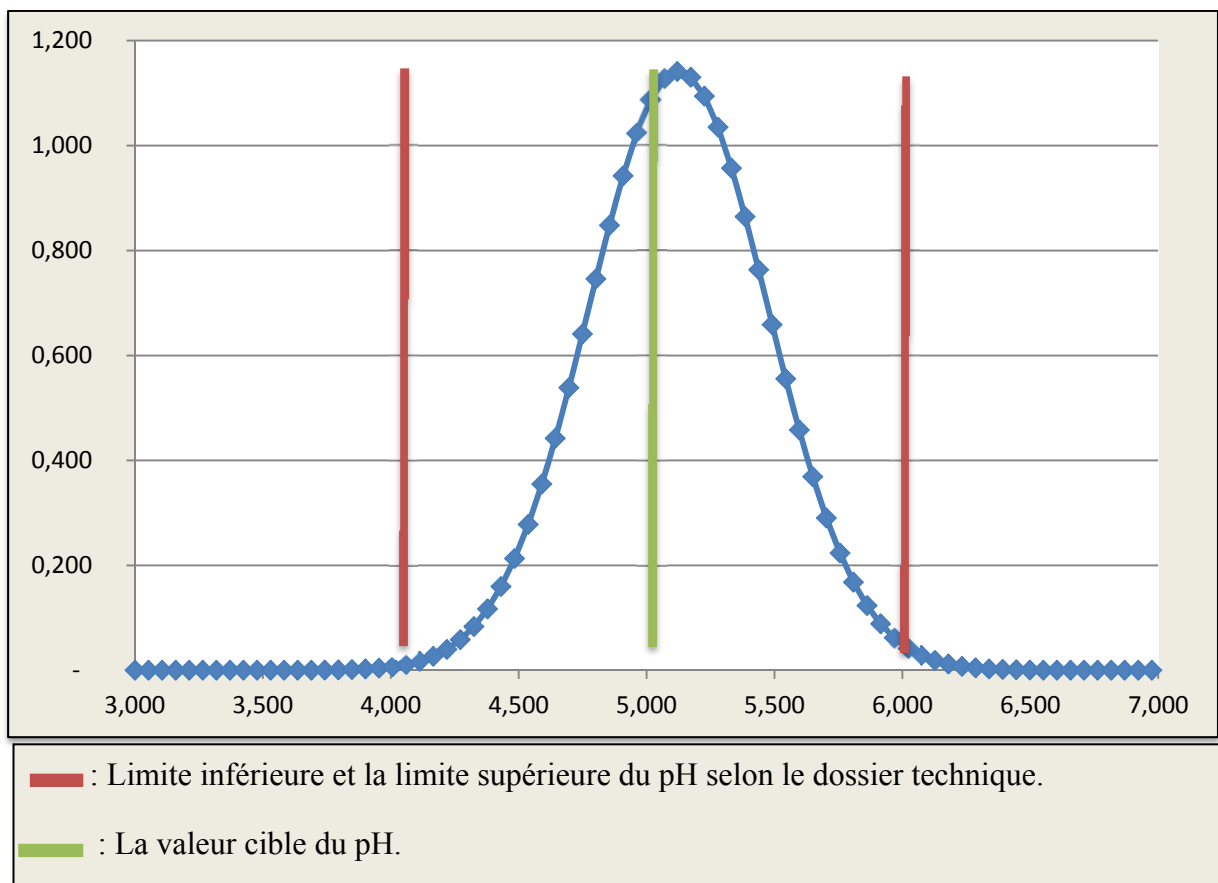


Figure 32 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) avant le changement du CMC.

✓ Indices de capabilité :

Ppk	Pp
0,83	0,95

2. Deuxième fabricant : **AKHIL HEALTH CARE**

✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

Moyenne	Ecart type
5,86	0,23

La courbe obtenue est la suivante :

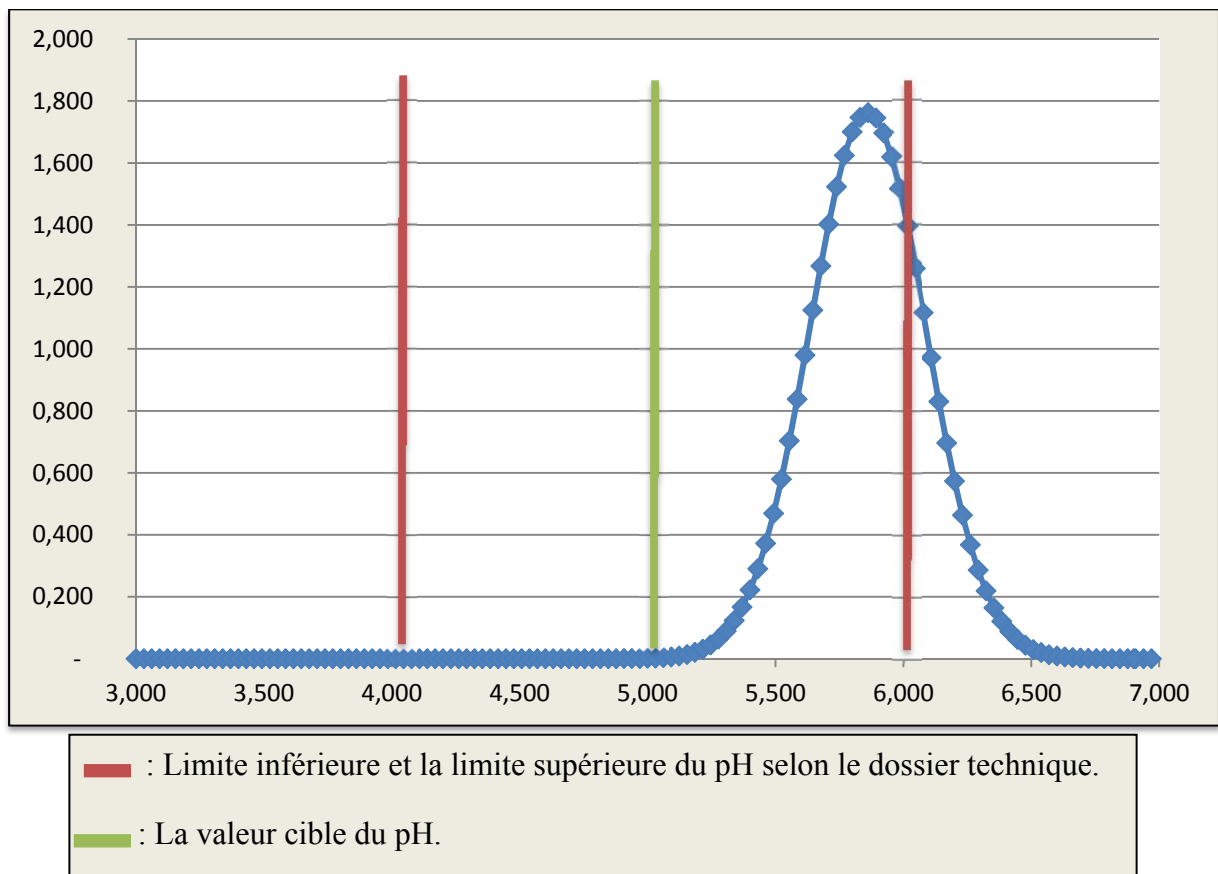


Figure 33 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) après le changement du CMC.

✓ Indices de capabilité :

Ppk	Pp
0,21	1,47

- ✓ Interprétation des courbes :

Les deux courbes obtenues sont en forme de cloche. La première est légèrement décentrée et non capable alors que la deuxième est très décentrée avec un risque élevé des résultats hors tendance, donc le changement de fabricant de CMC peut être une cause probable.

C. Changement de fabricant d'Arôme m-o-c :

L'Arôme mandarine-orange-citron est un excipient qui entre dans la composition du produit Amodex® 1 g comprimé dispersible comme un aromatisant.

Son pH n'est pas considéré comme un paramètre critique d'acceptation puisqu'il n'est pas inscrit à la pharmacopée, ni exigé dans le dossier pharmaceutique.

De ce fait, ce paramètre peut se différer d'un fabricant à un autre.

Pour cela, nous avons effectué une étude de la dispersion du pH des différents fabricants au cours des dernières années.

1. Fabricant « Elso » :

- ✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>
5,351	0,445

La courbe obtenue est la suivante :

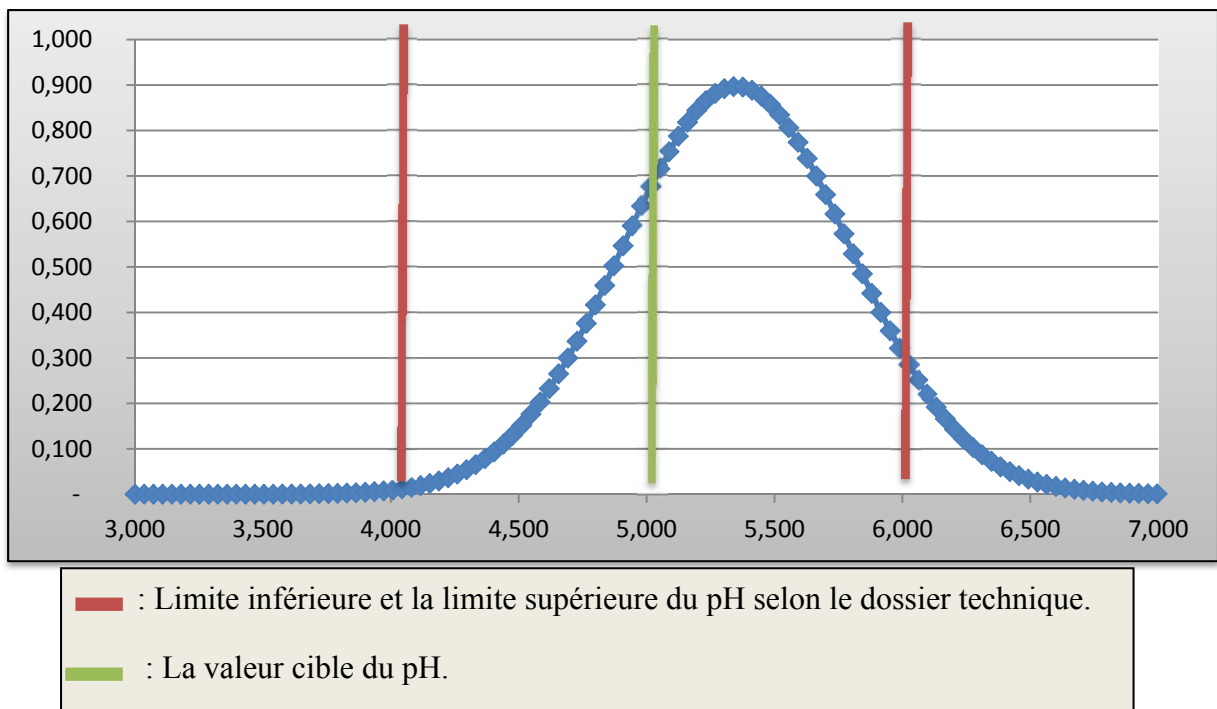


Figure 34 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) pour le fabricant Elso.

✓ Calcul des indices de capabilité :

<i>Ppk</i>	<i>Pp</i>
0,49	0,75

2. Fabricant « Scentium » :

✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>
5,753	0,157

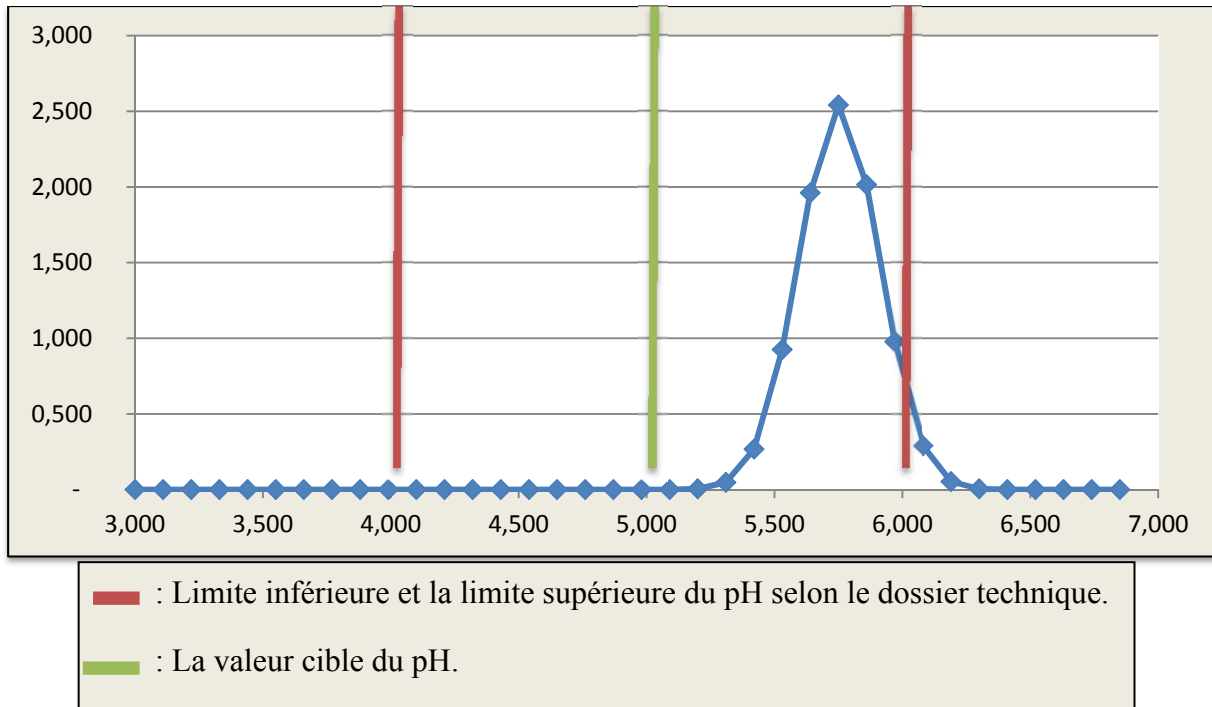


Figure 35 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) pour le fabricant Scantium.

✓ Calcul des indices de capabilité :

<i>Ppk</i>	<i>Pp</i>
0,52	2,12

3. Fabricant « Elso »:

✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>
6,045	0,276

Cela nous permet d'obtenir la courbe suivante :

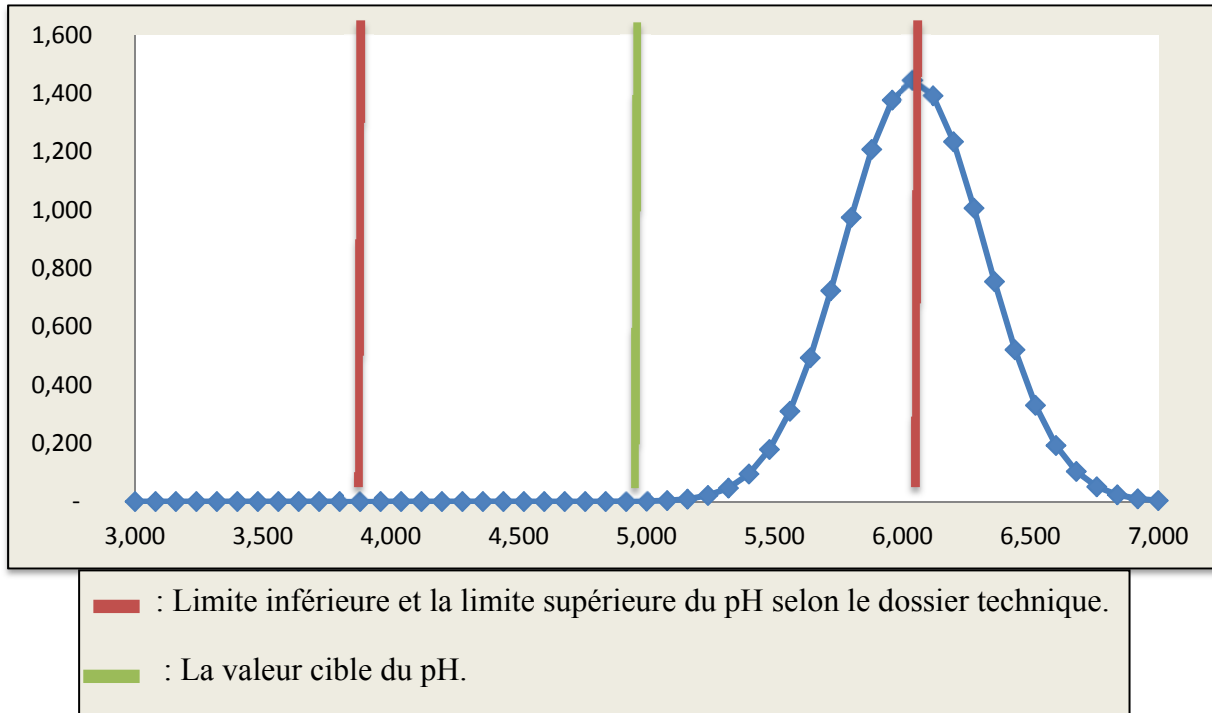


Figure 36 : Courbe de gaussie représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) après le retour au fabricant Elso.

✓ Calcul des indices de capabilité :

Ppk	Pp
-0,05	1,21

✓ Interprétation des courbes :

On remarque que toutes les courbes sont décentrées et le processus est toujours non capable avec l'existence des résultats hors tendance. Donc, on peut considérer l'arôme comme une cause probable de cette tendance.

D. Changement de fabricant de Stéarate de magnésium :

Le stéarate de magnésium est un excipient qui entre dans la composition du produit Amodex 1g comprimé dispersible comme lubrifiant. Il est inscrit dans la pharmacopée européenne mais son pH n'est pas défini.

Comme pour l'arôme, le pH de cet excipient n'est pas considéré comme un paramètre critique d'acceptation puisqu'il n'est pas inscrit à la pharmacopée, ni exigé dans le dossier pharmaceutique.

De ce fait, ce paramètre peut se différencier d'un fabricant à un autre.

Pour voir si le changement de son fabricant a un impact sur cette tendance, une étude statistique a été faite comme précédemment.

1. Fabricant 1 :

- ✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

Moyenne	Ecart type
5,052	0,322

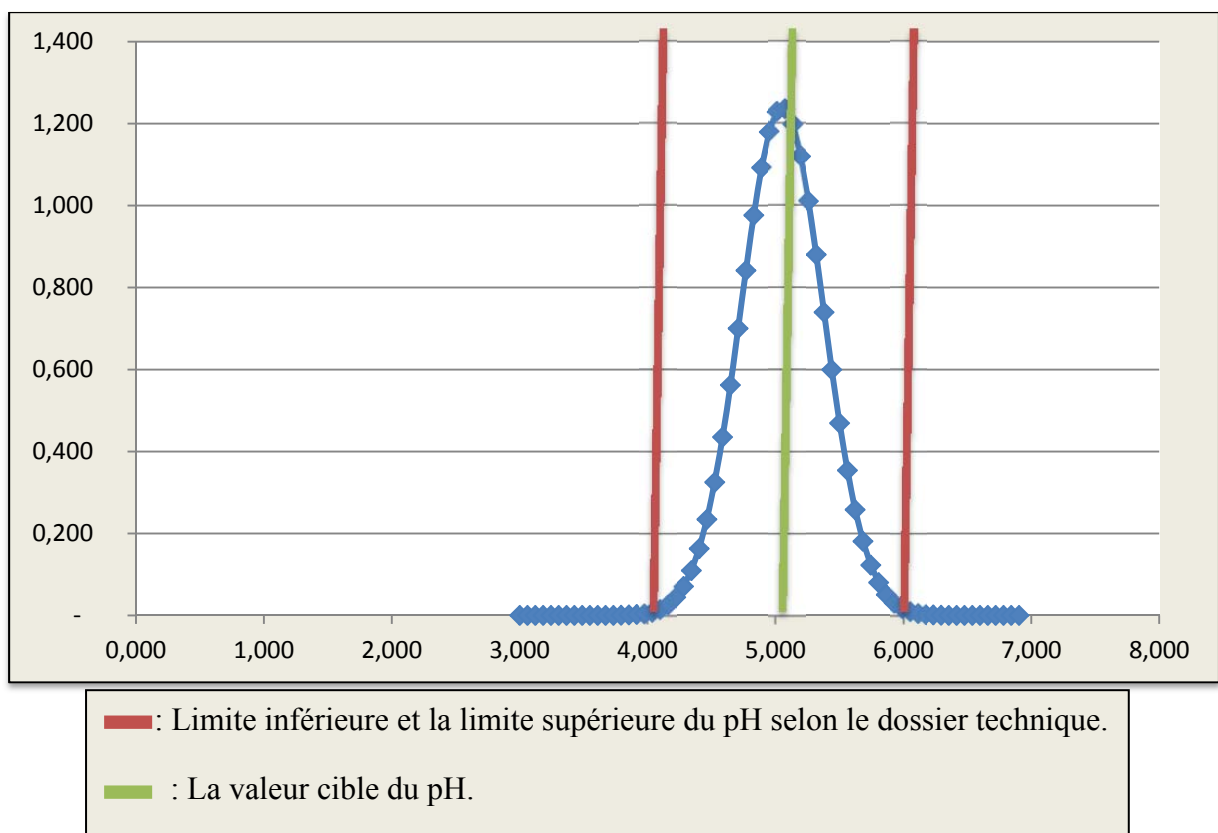


Figure 37 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) avant le changement de fabricant.

- ✓ Calcul des indices de capabilité :

Ppk	Pp
0,62	0,69

2. Fabricant 2 :

- ✓ Calcul de la moyenne et de l'écart type de la série :

Moyenne	Ecart type
5,978	0,301

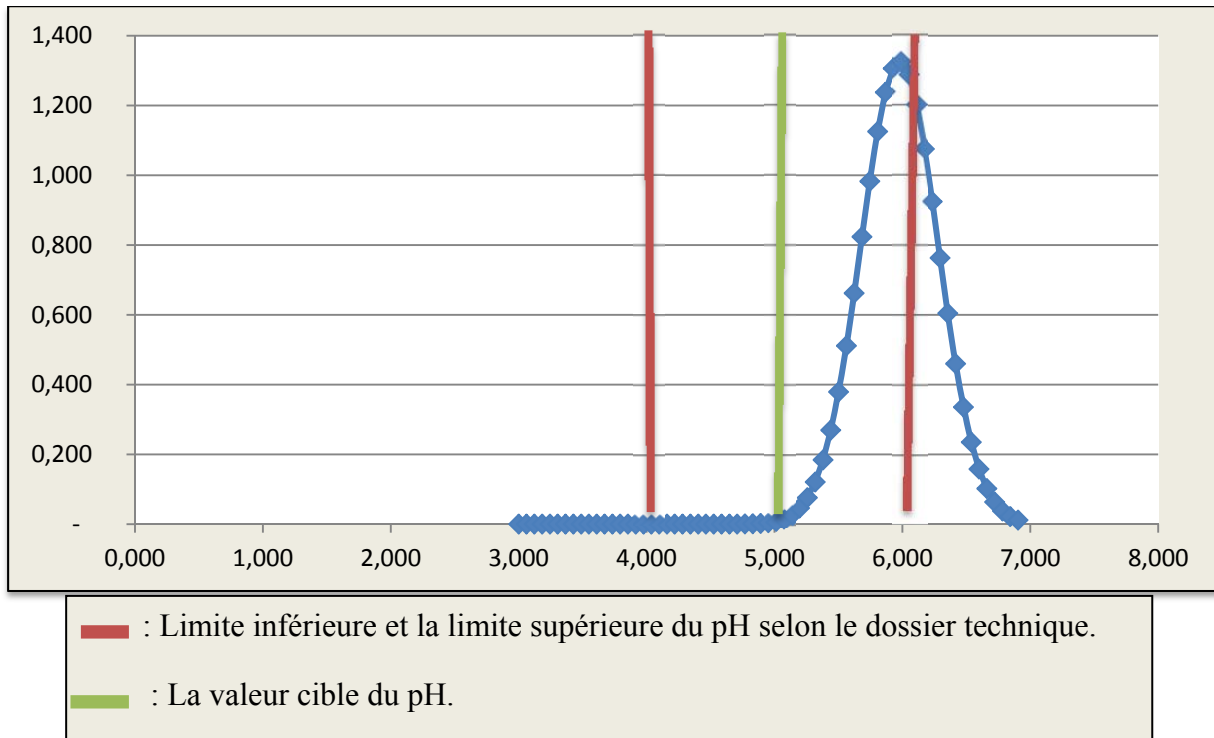


Figure 38 : Courbe de gausse représentant la dispersion du pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible) après le changement de fabricant.

- ✓ Calcul des indices de capabilité :

Ppk	Pp
0,02	1,11

- ✓ Interprétation des courbes :

Les deux courbes obtenues sont en forme de cloche.

La première est bien centrée sur la cible puisque le Pp et le Ppk sont proches mais le processus est toujours non capable puisque les deux sont inférieures à 1,33, avec une bonne dispersion et toutes les valeurs du pH sont comprises entre les limites de spécification.

La deuxième est décentrée, une mauvaise dispersion entre les limites d'acceptation avec une tendance importante vers la limite supérieure et puisque le Pp et le Ppk sont inférieures à 1,33 le processus est non capable.

III.2.1.4.3 Confirmation des causes suspectées :

A. Sous dosage d'Amoxicilline :

Les valeurs des indices de capabilité ont montré qu'il y a un risque minime d'un sous et sur dosage à la fois.

Pour retenir ou rejeter cette hypothèse, des cartes de contrôle du pH et de dosage du PA sont effectuées pour les mêmes lots pendant la même période d'étude 2016/2017.

➤ **Dosage de l'Amoxicilline :**

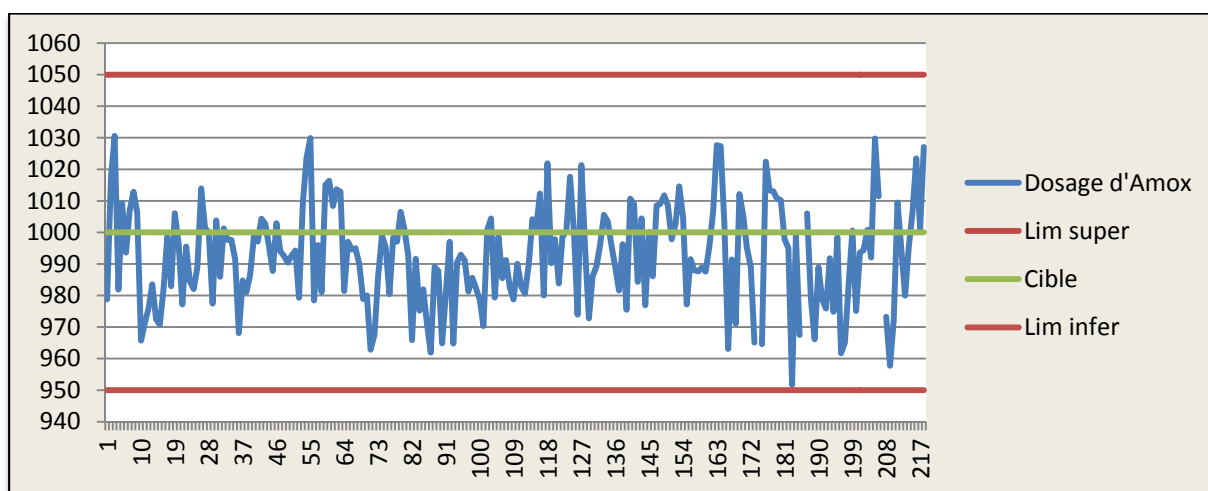


Figure 39 : Carte de contrôle représente le dosage du P.A en (g) du produit (Amodex 1g comprimé dispersible).

➤ **pH du produit fini :**

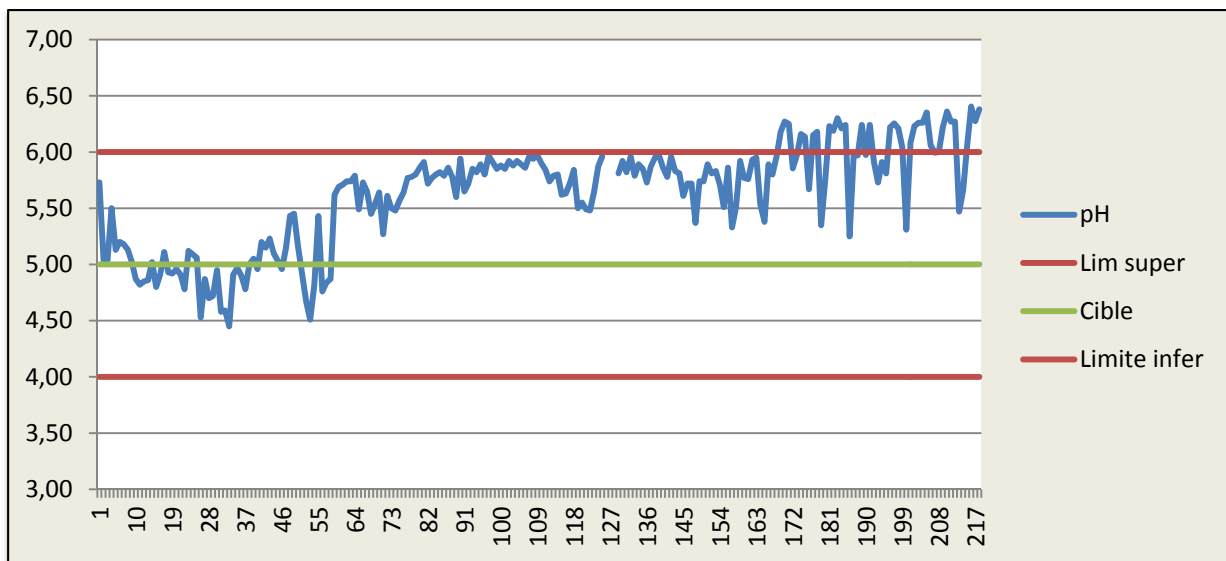


Figure 40 : Carte de contrôle représente le pH du produit (Amodex 1g comprimé dispersible).

➤ **Interprétation des courbes :**

On voit que pour les mêmes lots et pendant la même période d'étude, le dosage du PA se trouve toujours à l'intérieur de l'intervalle de tolérance, alors qu'en parallèle les valeurs du pH s'écartent des limites et tendent vers la limite supérieure surtout pour les derniers lots.

B. Changement de fabricant de la cellulose microcristalline :

L'étude statistique a montré que le changement de fabricant de la CMC, peut être une cause probable de cette tendance. Pour cela, une étude analytique est nécessaire pour confirmer ou éliminer cette hypothèse.

➤ **Description de l'étude analytique :**

Cette étude est basée sur la mesure du pH de :

CMC pur des deux fabricants

Deux formulations de produit Amodex à base de CMC des deux fabricants.

➤ **Mesure de pH du CMC pur :**

Mode opératoire : Faire agiter 5 g de cellulose microcristalline avec 40 ml d'eau exempte de CO₂ pendant 20 min et centrifuger.

Récupérer le surnageant et procéder à la mesure de pH (107).

➤ **Mesure du pH des deux formulations :**

On a préparé deux formulations chacune correspond à un comprimé de 1,9 gde produit Amodex en faisant varier la source du CMC.

Tableau XIX : Les constituants de produit Amodex des deux formulations.

Formulations 1	Formulation 2	Quantités (g)
Amoxicilline trihydrtée exprimée en produit anhydre	Amoxicilline trihydrtée exprimée en produit anhydre	X
Silice colloïdale anhydre (Aérosil200)	Silice colloïdale anhydre (Aérosil200)	Y
Aspartam	Aspartam	Z
Arôme mandarine-orange-citron de l'ancien fabricant	Arôme mandarine-orange-citron de l'ancien fabricant	X'
Crospovidone	Crospovidone	Y'
Stéarate de magnésium de l'ancien fabricant	Stéarate de magnésium de l'ancien fabricant	Z'
Cellulose microcristalline fabricant 1	Cellulose microcristalline fabricant 2	XX

La mesure du pH s'effectue selon une procédure interne.

➤ **Résultats :**

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau XX : Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources de CMC.

		CMC fabricant 1	CMC fabricant 2
pH	CMC Pur	6,26	6,60
	Formulations	5 ,72	5 ,82

➤ **Interprétation :**

- Les valeurs du pH du CMC des deux fabricants sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne qui sont de « 5 à 7,5 ».

- Le pH des deux formulations sont proches et dans les limites de tolérance.

C. *Changement de fabricant de l'arôme m-o-c :*

Pour voir si les changements du fabricant de l'arôme peuvent affecter le pH du notre produit, une étude analytique était mise en place.

En premier temps, on a mesuré le pH de l'arôme de deux fabricants : « Pharm Arôme » qui était utilisé anciennement avant 2014 et « Elso » utilisé actuellement.

Tout d'abord, on a pris la même quantité de l'arôme qui entre dans la composition d'un comprimé de 1g d'Amoxicilline des deux fabricants, ensuite on a effectué la mesure son pH en suivant la même procédure suivie pour la mesure du pH du produit fini.

Après, on a préparé deux formulations comme précédemment, équivalentes à un comprimé de 1,9 g, mais cette fois ci en faisant varier la source de l'arôme m-o-c.

On a obtenu les résultats suivants :

Tableau XXI: Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources d'arôme.

		Arôme « fabricant Pharm Arôme »	Arôme « fabricant Elso »
pH	Arôme Pur	5,23	5,31
	Formulations	5,70	5,97

- Les valeurs du pH de l'arôme seul des deux fabricants sont proches l'une à l'autre.
- Le pH des deux formulations à base d'arôme différent se trouve dans les limites de spécification avec une faible différence non significative entre les deux fabricants.

D. *Changement de fabricant de Stéarate de magnésium :*

Pour voir si les changements du fabricant de Stéarate de magnésium peuvent affecter le pH du produit, une étude analytique était mise en place comme précédemment.

De même que l'arôme, on a mesuré le pH de stéarate de magnésium pur de deux fabricants en prenant la même quantité qui entre dans la composition d'un comprimé, ensuite on a effectué la mesure de son pH en suivant la même procédure suivie pour la mesure du pH du produit fini.

Après, on a préparé les deux formulations en faisant varier la source de Stéarate de magnésium.

On a obtenu les résultats suivants :

Tableau XXII : Résultats du pH des deux formulations à base de différentes sources de stéarate.

		Stéarate de Mg « Ancien »	Stéarate de Mg « Actuel »
PH	Stéarate de Mg Pur	6,01	7,53
	Formulations	5,02	5,97

On remarque qu'il y a une différence importante du pH entre les deux sources de stéarate de magnésium quel que soit pur ou dans les deux formulations.

De plus, le pH de la formulation à base de l'ancien stéarate est dans la cible alors que l'autre est presque dans la limite supérieure.

III.2.1.5 Discussion des résultats :

A. Sous dosage d'Amoxicilline :

Puisque la courbe de la dispersion du dosage de l'Amoxicilline obtenue pour les années 2016/2017 est non capable avec un risque minime de non-conformité d'un sous et un sur dosage à la fois, et toutes les valeurs du pH obtenues tendent vers la limite supérieure sans avoir des valeurs basses, cette cause peut être éliminé.

De plus les cartes de contrôle effectuées pour le dosage de l'Amoxicilline et le pH de produit fini des mêmes lots et pendant la même période d'étude ont montré que les valeurs du pH s'écartent des limites de spécification (4,00 à 6,00) alors que le dosage de l'Amoxicilline restait toujours dans l'intervalle de tolérance (950 à 1050 mg) ,ceci confirme notre constatation que le sous dosage n'est pas la cause de cette tendance du pH.

B. Changement du fabricant de la cellulose microcristalline :

L'étude statistique de la dispersion du pH avant et après changement du fabricant a montré un risque plus élevé des résultats hors tendance des valeurs du pH et moins capable.

Donc on a supposé que le changement peut être une cause probable de cette tendance, mais l'étude analytique a montré que les valeurs du pH de CMC pur avant et après le changement sont conformes aux spécifications « 5,5 -7 » selon la pharmacopée européenne et qu'il n'y a pas une différence significative entre les pH des deux fabricants.

De plus les résultats du pH des deux formulations à base de l'ancien et de nouveau CMC sont restés toujours dans les limites de spécifications « 4,00- 6,00 », avec une petite différence non significative entre les 2 fabricants. Cela a exclu ce facteur comme cause probable.

C. Changement du fabricant de l'arôme m-o-c :

L'étude de dispersion de pH des deux fabricants a montré une non capacité avec une tendance vers la limite supérieure, mais après une étude analytique, les valeurs du pH de l'arôme seul et des deux formulations des différents fabricants étaient proches et conformes. Ce qui nous a permis de conclure que l'arôme n'est pas la cause assignable de cette augmentation du pH.

D. Changement du fabricant de stéarate de magnésium :

L'étude statistique a montré une tendance importante des résultats du pH avec le fabricant actuel tandis qu'avec l'ancien fabricant les résultats avaient une bonne dispersion entre les limites de spécifications.

L'étude analytique nous a confirmé que le stéarate de magnésium est la cause assignable de cette variabilité puisque la formulation à base de l'ancien stéarate a un pH dans la cible alors qu'avec le stéarate actuel le pH tend vers la limite supérieure.

De plus, la mesure du pH de stéarate de magnésium des deux fabricants a montré que celui utilisé actuellement a un caractère basique ce qui a fait augmenter automatiquement les valeurs du pH du produit fini.

Donc, le changement du fabricant de stéarate de magnésium est la première cause de la tendance importante du pH de produit fini.

III.2.2 Solutions proposées :

D'après notre investigation, on a trouvé que le stéarate de magnésium est la cause assignable de l'augmentation du pH des derniers lots de produit Amodex.

De ce fait, on a proposé des solutions qui ont pour but de développer un processus qui peut supporter la gamme de variabilité pour le maintien de la qualité requise puisque le système actuel est fragile et dépend de la qualité et la variabilité de la matière première (Stéarate de magnésium dans notre cas).

☞ **Première solution :**

Le dépôt d'une variation pour le changement des spécifications du pH selon le Stéarate de magnésium utilisé : De 5,00 à 7,00.

Dans ce cas-là, on doit garder toujours cette source de stéarate et annuler l'agrément des anciens fabricants.

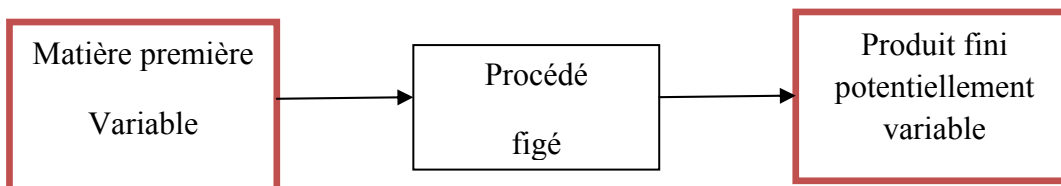
Mais, cette solution n'est pas applicable sur le plan pratique puisque la source de matière première est instable et les changements sont imprévisibles par exemple la fermeture de site de production de cet excipient et chaque changement de fabricant nécessite le dépôt d'une variation auprès des autorités ce qui est coûteux.

☞ **Deuxième solution :**

L'élargissement de spécifications du pH de 4,00 à 7,00 :

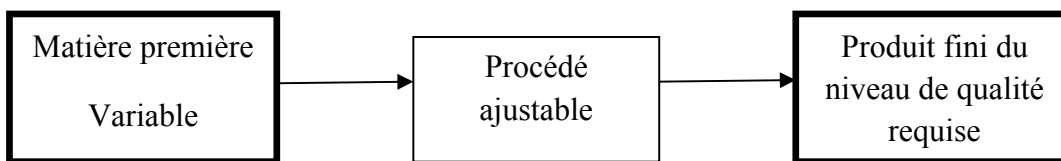
Pour augmenter la robustesse de notre système, on propose d'élargir les spécifications du pH du produit (puisque c'est une spécification interne) de sorte que même si on change la source de stéarate utilisé, le système reste capable de tolérer cette variabilité sans avoir un impact négatif sur la qualité du produit fini

Situation actuelle du procédé :



La qualité du produit fini dépend de la variabilité de la matière première qui est non contrôlable.

Procédé ajustable proposé selon le nouveau paradigme des ICH Q8, Q9, Q10:



Dans ce cas, la qualité du produit fini reste intacte malgré la variabilité de la matière première puisque le système devient robuste par l'élargissement des spécifications.

III.2.3 Etude de l'impact de la variation du pH sur la qualité du produit fini :

Avant de faire les modifications de la spécification de pH, on doit tout d'abord vérifier l'impact de ces changements sur le dosage de l'Amoxicilline et par conséquent sur la qualité de produit fini.

III.2.3.1 Stratégie de l'étude :

L'idée principale de cette expérience est de faire varier la quantité de l'Amoxicilline anhydre qui possède un caractère acide avec un pH compris entre «3,5 et 5,5» dans la formulation de produit Amodex 1g comprimé dispersible. En parallèle, il y a la variation de la quantité de la cellulose microcristalline ; qui a un caractère plus ou moins basique avec un pH de «5,5 à 7,5 »; pour obtenir un comprimé de 1,9 g.

Dans la production en routine, la quantité de l'Amoxicilline recommandée dans le dossier pharmaceutique est de 1 g avec un intervalle de conformité de $\pm 5\%$.

Dans cette étude, la quantité va être variée de « - 5 % » jusqu'à «+ 5 %» de sorte qu'elle reste toujours dans son intervalle de conformité.

III.2.3.2 Description du procédé de formulation :

Cette étude se divise en deux parties où on a préparé deux séries de formulations, la première est destinée pour la mesure du pH et la deuxième est destinée pour le dosage de l'Amoxicilline par HPLC.

Sur chaque formulation, trois essais ont été effectués pour garantir la répétabilité des résultats.

L'Amoxicilline utilisé par le laboratoire est de l'Amoxicilline tri hydratée compactée dont la quantité est adaptée à l'Amoxicilline anhydre de la formule du dossier pharmaceutique.

Pour cela, on a fait les calculs nécessaires pour faire les correspondances entre quantité d'Amoxicilline anhydre et l'Amoxicilline tri hydratée en suivant la formule :

$$T\left(\frac{g}{g}\right) = \frac{(100 - E\%) \times D\%}{100 \times 100}$$

Avec :

E : la teneur en eau de l'Amoxicilline tri hydratée

D : la pureté de l'Amoxicilline tri hydratée

1/T : Quantité d'Amoxicilline tri hydratée compactée à peser.

➤ **La première série :**

On a préparé Cinq (5) formulations correspondantes à des comprimés de 1,9 g (poids du comprimé d'Amodex).

Dans chaque formulation, c'est la quantité de l'Amoxicilline qui change au dépend de la quantité de la cellulose microcristalline alors que les quantités des autres excipients restaient les mêmes.

Puis, on a passé à la mesure du pH de chaque formulation.

Tableau XXIII: Les quantités d'Amoxicilline servant à réaliser les 5 formulations de la mesure du pH.

Composants	Formulation I (-5%) : 950 mg d'Amox	Formulation II (-2,5%) : 975 mg d'Amox	Formulation III (Cible) : 1000 mg d'Amox	Formulation IV (+2,5%) : 1025 mg d'Amox	Formulation V (+5%) : 1050mg d'Amox
Amoxicilline tri hydratée exprimée en produit anhydre	1.1017	1.1307	1.1597	1.1887	1.12177
Silice colloïdale anhydre (Aérosil200)	X	XX	XXX	XXXX	XXXXX
Aspartam	Y	YY	YYY	YYYY	YYYYY

Arome mandarine- orange-citron	Z	ZZ	ZZZ	ZZZZ	ZZZZZ
Crospovidone	X'	XX'	XXX'	XXXX'	XXXXX'
Stéarate de magnésium	Y'	YY'	YYY'	YYYY'	YYYYY'
Cellulose micro cristalline	Z'	ZZ'	ZZZ'	ZZZZ'	ZZZZZ'

➤ **La deuxième série :**

On a préparé Cinq (5) formulations comme pour l'essai précédent mais cette fois ci les formulations utilisées correspondent à un mélange équivalent à celui d'un comprimé d'Amodex mais avec une quantité de 166 mg (la quantité à utiliser pour le dosage de l'Amoxicilline selon la procédure du dossier pharmaceutique).

Puis on a passé au dosage par HPLC de l'Amoxicilline dans chaque formulation.

Tableau XXIV: Les quantités d'Amoxicilline servant à réaliser les 5 formulations de dosage d'Amoxicilline.

Composants	Formulation I (-5%) : 950 mg d'Amox	Formulation II (-2,5%) : 975 mg d'Amox	Formulation III (Cible) : 1000 mg d'Amox	Formulation IV (+2,5%) : 1025 mg d'Amox	Formulation V (+5%) : 1050mg d'Amox
Amoxicilline trihydratée exprimée en produit anhydre	96,25	98,79	101,32	103,85	106,39
Silice colloïdale anhydre (Aérosil200)	X	XX	XXX	XXXX	XXXXX
Aspartam	Y	YY	YYY	YYYY	YYYYY
Arome mandarine-	Z	ZZ	ZZZ	ZZZZ	ZZZZZ

orange-citron					
Crospovidone	X'	XX'	XXX'	XXXX'	XXXXX'
Stéarate de magnésium	Y'	YY'	YYY'	YYYY'	YYYYY'
Cellulose micro cristalline	Z'	ZZ'	ZZZ'	ZZZZ'	ZZZZZ'

A la fin, on a tracé la courbe reliant le pH et le dosage de l'Amoxicilline.

III.2.3.3 Résultats obtenus :

➤ **pH :**

Tableau XXV: Résultats du pH des 3 essais.

	Formulation I	Formulation II	Formulation III	Formulation IV	Formulation V
Essai 01	5,87	5,92	5,75	5,8	5,72
Essai 02	5,88	5,86	5,75	5,84	5,78
Essai 03	5,77	5,98	5,63	5,61	5,71

➤ **Dosage d'Amoxicilline :**

Tableau XXVI : Résultats de dosage d'Amoxicilline des 3 essais

	Formulation I	Formulation II	Formulation III	Formulation IV	Formulation V
Essai 01	960,48	982,53	975,48	1001,55	1051,55
Essai 02	944,97	976,93	990,1	1014,47	1007,64
Essai 03	953,42	977,13	986,22	1011,13	1048,21

III.2.3.4 Courbes obtenues :

➤ Essai n° 01 :

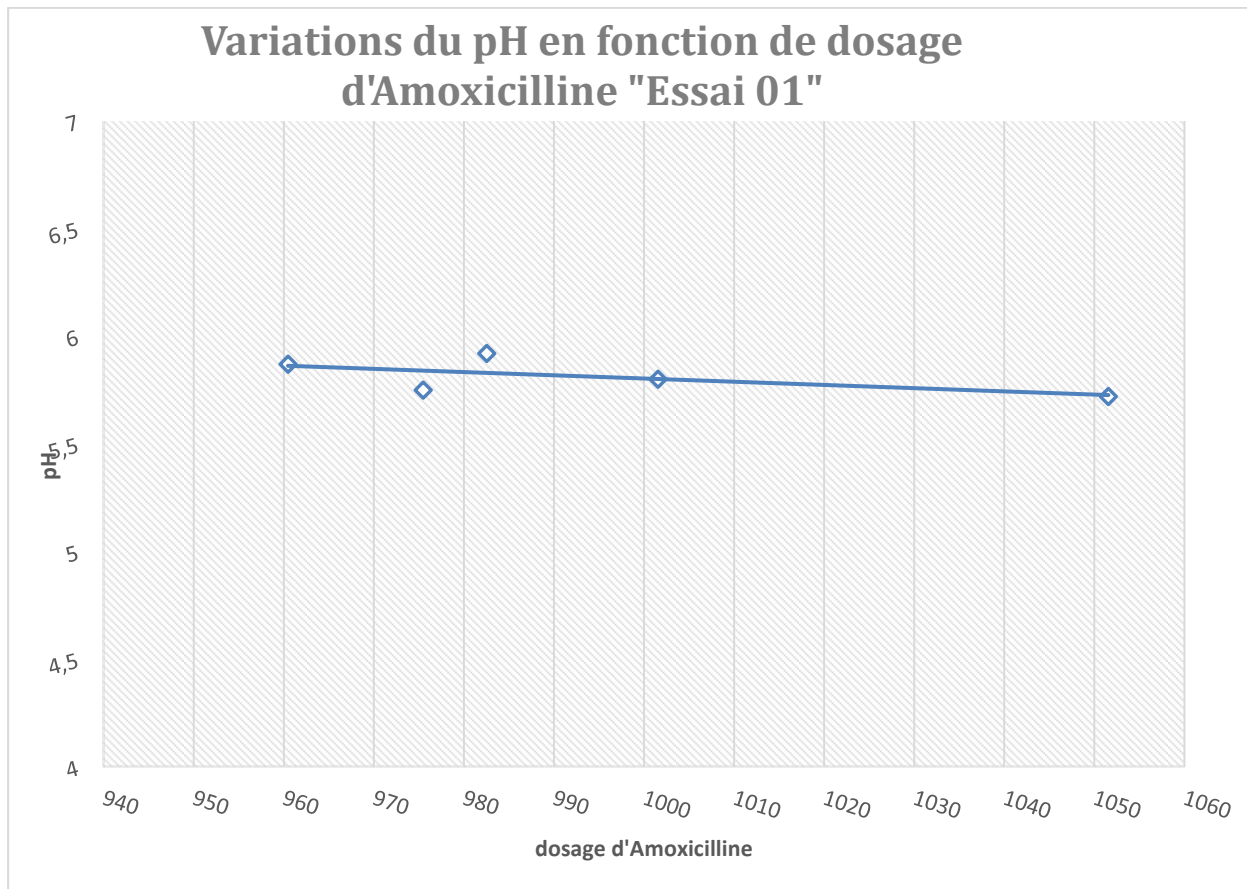


Figure 41 : Variation du pH en fonction de dosage d'Amoxicilline Essai n°01.

➤ Essai n° 02 :

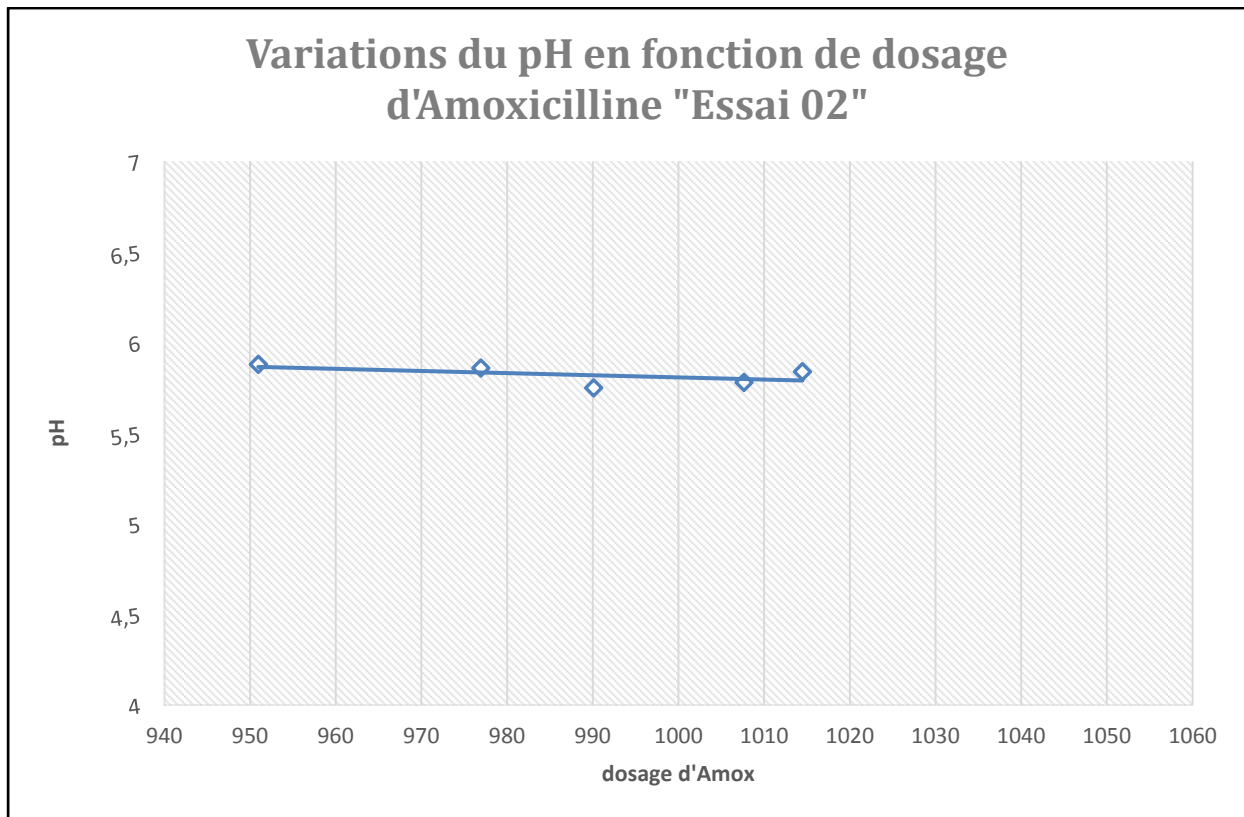


Figure 42 : Variation du pH en fonction de dosage d'Amoxicilline Essai n°02.

➤ Essai n° 03 :

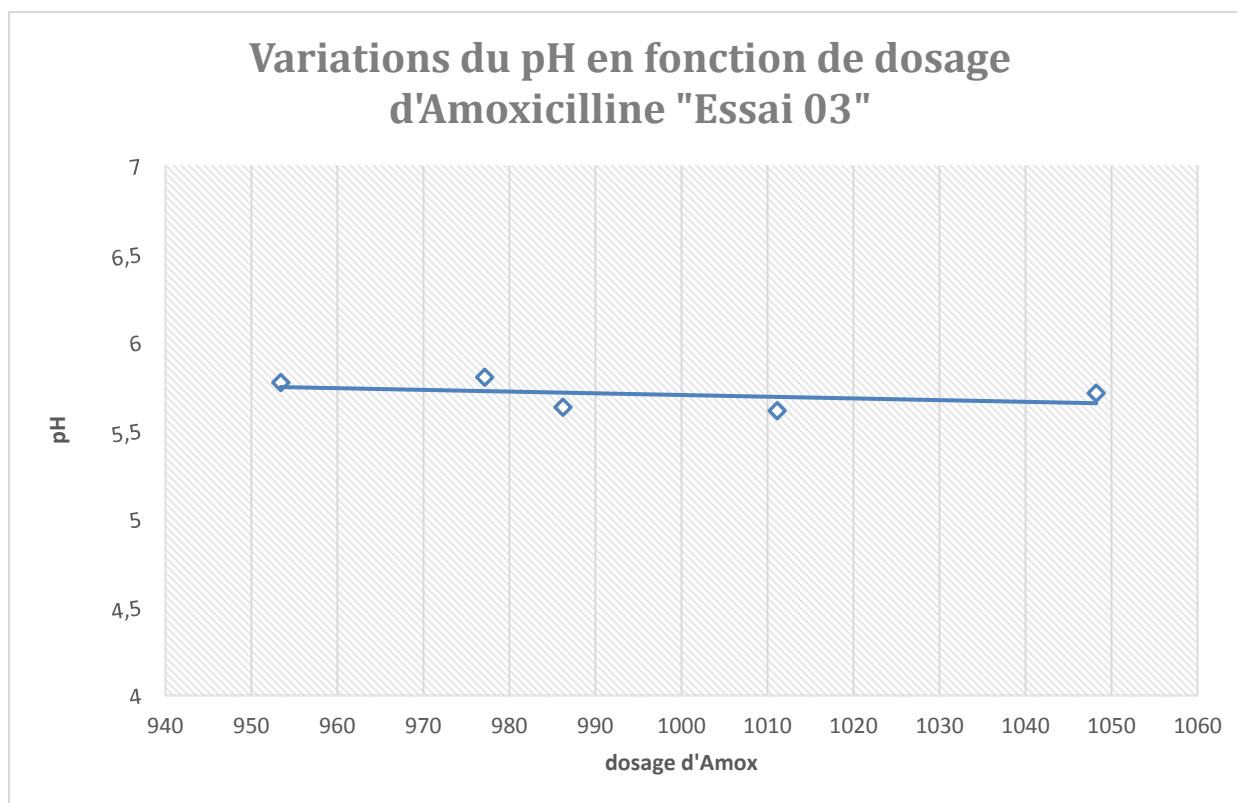


Figure 43 : Variation du pH en fonction de dosage d'Amoxicilline Essai n°03.

III.2.3.5 Interprétation :

A partir de ces courbes, on peut dire que le pH est resté stable entre « 5,50 et 6,00 » malgré la variation du dosage de l'Amoxicilline donc il n'y a pas de relation significative entre ces deux variables et le changement du dosage n'influe pas la valeur du pH.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que l'élargissement de spécifications du pH du produit Amodex® 1 g comprimé dispersible n'a pas un impact sur la qualité du produit fini.

Conclusion

L'enregistrement du médicament est la dernière étape de son développement avant sa commercialisation et la procédure de son enregistrement implique la participation de plusieurs intervenants pour arriver à la délivrance de l'AMM ou de la DE.

Auparavant, La décision d'enregistrement en Algérie était délivrée par le ministère de la santé après traitement des dossiers d'enregistrement par la direction de la pharmacie. Actuellement, elle est délivrée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques qui a pris le relai d'étudier ces dossiers en plus que d'autres activités et d'imposer de nouvelles exigences.

Le but de ce mémoire est de définir les réajustements apportés par cette nouvelle structure dans la réglementation de médicament (enregistrement, renouvellement et variation) en faisant une comparaison entre la procédure d'enregistrement avant et après la mise en place de cette nouvelle agence avec une pratique qui fait montrer quelques réajustements comme :

- L'exigence de la cinétique de dissolution pour le changement de la composition de la gélule malgré que ceci n'est pas une recommandation des ICH.
- L'exigence du rajout de test de dissolution comme un test de routine avec un temps de désagrégation de 30 min pour se conformer la pharmacopée européenne si non le dépôt d'un justificatif pour la non réalisation de ce test et l'approbation de la spécification 15 min pour le temps de désagrégation.

Dans notre étude pratique, on a suivi trois variations mineures de type IA « Do and Tell » du produit Amodex® gélule qui nécessite un renouvellement du dossier d'enregistrement. Selon les ICH, ces variations n'ont pas besoin d'une autorisation préalable, il suffisait juste d'informer les autorités de la mise en place de ces changements, mais en Algérie, on devrait suivre toute la démarche de préparation du dossier de variation (de la procédure de change contrôle jusqu'à la préparation proprement dite de dossier), puis le déposer auprès de l'ANPP et attendre l'approbation pour pouvoir commercialiser le produit avec ces variations.

De plus, on a étudié et préparé un dossier d'enregistrement d'une variation due au changement de spécification de pH de produit Amodex® 1g comprimé dispersible après étude de tendance de pH des deux années 2016/2017 selon les APR, on a réalisé une investigation sur les causes probables de cette tendance selon le diagramme d'Ichikawa pour trouver la cause assignable et proposé des solutions convenables.

Conclusion

Afin de compléter cette étude expérimentale, il était intéressant de suivre le dossier de variation préparée pour le changement de spécification au niveau de l'ANPP après son dépôt jusqu'à l'obtention de l'approbation pour voir la réponse et mieux connaître encore ces nouvelles exigences, ceci n'était pas possible vue la fin de notre période de stage.

D'après notre stage et l'étude théorique, on a pu conclure que :

- Cette agence cumulera les prérogatives de la direction de la pharmacie au ministère ;
- LNCPP n'assure pas l'évaluation de dossier comme précédemment ;
- L'opérateur doit déposer un seul dossier au niveau de l'ANPP au lieu de deux dossiers l'un pour le MSPRH et l'autre pour le LNCPP ce qui implique une double préparation du dossier pour l'opérateur et une double réception au niveau des autorités ;
- L'agence s'appuie, dans l'exercice de ses missions sur des commissions spécialisées chargées de donner leur avis sur les questions liées à l'enregistrement, l'homologation, l'information médicale et scientifique sur les produits pharmaceutiques ainsi que l'étude de leur prix conformément aux dispositions de l'article 173-2 de la loi n°85-05 du 16 février 1985. Or, à ce jour, cette organisation, d'après ce qu'on a remarqué, n'est pas mise en place convenablement tel que mentionné dans le décret exécutif, car la commission chargée de l'étude des prix siège toujours à la direction de la pharmacie au niveau du ministère de santé ;
- La classification des variations en Algérie se fait selon les normes ICH ;
- La réglementation avec ANPP est devenue plus rigoureuse ce qui a amélioré la sécurité et la qualité de médicament, mais d'autre part ce nouveau filtre réglementaire a impliqué des exigences importantes et par conséquent le nombre des variations déposées va être plus élevé ce qui fait que l'ANPP ne peut plus assumer les délais et cela a mis l'agence dans une situation difficile ;

Nos recommandations pour mieux fonctionner cette agence est de :

- Créer des annexes d'ANPP au niveau régional pour la prise en charge des variations à certain niveau comme les variations mineures de type IA, sans passer par Alger.
- Etablir un guide d'enregistrement du médicament (comme celui de la Tunisie) détaillant la procédure ainsi que la composition du dossier que ce soit pour une nouvelle demande, une variation ou un renouvellement.
- Préciser les délais d'évaluation des dossiers.

Conclusion

- Augmenter le nombre des pharmaciens responsable de l'évaluation des dossiers afin d'accélérer et de réduire les délais du traitement des dossiers.

Nos recommandations pour les industriels sont de bien connaître la nouvelle procédure d'enregistrement auprès de l'ANPP pour éviter toute perte de temps et bien préparer le dossier d'enregistrement selon ces exigences, le tableau comparatif entre la procédure d'enregistrement avant et après création de l'agence qu'on a réalisé (page 64) pourra en servir.

Références bibliographiques

1. Article L.5111-2 du Code de la Santé Publique, en France.
2. Article L5111-1 du Code de la Santé Publique, en France.
3. JORADP. Art. 3 modifiant et complétant l'Art 169 de la loi 85-05 du 16 février 1985. 3 Aout 2008.
4. Article L-611-2 du code de la propriété intellectuelle, en France.
5. Art. 4. Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.p.1201.
6. article L.5121-1 5° du Code de la santé publique (CSP) version en vigueur au 1 juillet 2017.
7. Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique Avril 2004.
8. ansm. Médicaments génériques-lever-l-opacite. Questions/Réponses. decembre2012.p.2.
9. LEEM. « Les grandes étapes de la vie d'un médicament ». Disponible sur : <http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-mdicament>.
10. Etapes de conception d'un médicament –Disponible sur : <https://www.ingenieurs.com/documents/cours/etapes-de-conception-d-un-medicament-337.php>.
11. VIAULT C. Développement galénique d'un médicament générique: de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate.Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie. universite de nantes.2006.
12. Genève Omdls. Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments Novembre 2003.p.2.
13. OMS. Pour une réglementation efficace des médicaments: que peut faire un pays? Genève. 1999.p.9 à 11.
14. Article L5121-8 de la Code de la santé public. Dernière modification le 11 mai 2018- Document généré le 31 mai 2018. .
15. COULON M. Strategies d'enregistrement des produits de sante : une interface médicament-dispositif medical.cas des proteines osteogeniques et des substituts osseux synthetiques.these pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2012 UNIVERSITE DE LIMOGES.p.51.

16. GUIDELINE ICH. Organisation of Common Technical Document for Registration Of Pharmaceuticals for Humain Use M4 Current Step 4 version dated June 15,2016.
17. Commission E. Volume 2B Notice to Applicants - Medicinal products for human use (May 2008).p.4.
18. Commission. E. Volume 6B Notice to Applicants - Veterinary medicinal products (November 2017).
19. ICH Official web site: ICH Disponible sur: www.ich.org.
20. INTRODUCTION TO ICH June 2011 .p.2 et 3.
21. «Mission : ICH ». Disponible sur : <http://www.ich.org/about/vision.html>.
22. Overview of ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use June 2017.
23. M.S.S.O. M. « MedDRA M.S.S.O - Welcome »Disponible sur : <http://www.meddramsso.com/index.asp>.
24. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ich harmonised tripartite guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q(R1) Quality overall summary of module 2 module 3 : Quality Current Step 4 version dated 12 September 2002.
25. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ich harmonised tripartite guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S(R2) non clinical overview and non clinical summaries of module 2. Organisation of module 4 : SAFETY. Current Step 4 version dated 20 December 2002.
26. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ich harmonised tripartite guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy–M4E(R2) clinical overview and clinical summaries of module 2. Module 5 : clinical study report. Current Step 4 version dated 12 September 2002.
27. Guidance for Industry M4 : The CTD _ Quality August 2001-FDA.p.13.
28. ansm. AMM/Avis aux demandeurs -Septembre 2014.p.27.

29. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH M2 EWG .Electronic Common Technical Document Specification.
30. Une séquence eCTD. Disponible sur : <https://plus.google.com/+eCTDOffice>.
31. Article 8 du directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.p.16.
32. L'évaluation des médicaments génériques Disponible sur <http://ansm.sante.fr>.
33. ansm. Qu'est ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? Juin 2016.p.2.
34. ansm. Les médicament générique : des médicament à part entière.décembre 2012 28-9.
35. Règlement (CCE) n°2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissement des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments; Disponible sur: eur-lexg.europa.eu
36. https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr.
37. Agency EM. About us 16 February 2017.p.3.
38. Article 57 du règlement 726/2004/CE.p.49 à 51.
39. Aurélie F. Constitution de dossier d'AMM et différentes procédures d'enregistrement en Europe .Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DE ROUEN Présentée et soutenue le 14 juin 2014 à Paris.p.81.
40. Article 51 de règlement (CEE) n°2309/93.
41. Harmonisation de l'enregistrement des médicaments en Europe, Disponible sur <http://blog.wikimemoires.com/>.
42. SCHOLZ N. Produit pharmaceutiques dans union européen , le cadre légal des médicaments à usage humain, service de recherche du parlement européen Avril 2015.p.8.
43. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision Disponible sur : ansm.sante.fr.
44. Eléments de comparaison sur les autorisations de mise sur le marché de médicaments et sur les prescriptions hors AMM (Questionnaire élaboré dans le cadre des Assises du médicament, groupe 1 « Faire évoluer l'AMM » et groupe 3 « les prescriptions hors AMM » (Royaume-Uni, Italie, Etats-Unis) 12 avril 2011.p.5 et 6.
45. A propos de l'AFMPS disponible sur : [afmps : www.afmps.be](http://www.afmps.be).
46. Organismes de la réglementation nationaux: Disponible sur : <https://eaasm.eu/national-regulators-fr>.

47. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain " Avis aux demandeurs" Septembre 2014.p.11.
48. LE CHAT P. Procédures d'AMM: Autorisations de mise sur le marché.p.5.
49. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicament.p.3 et 4.
50. Authorisation Procedures- The Centralised Procedure. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en.
51. The Centralised Procedure. Instrument for Pre-accession Assistance Programme (IPA).European Medicines Agency, London UK . 1-2 February 2010.
52. Notice to applicants .volume 2a. Procedures for marketing authorisation Chapter 1 marketing authorisation December 2016.p.18.
53. Flow chart for the mutual recognition procedur. May 2007.p.1.
54. Flow Chart of the Decentralised Procedure – July 2005 Revision Final.p.1 et 3.
55. RAYNEAU A. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques) THESE pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie .UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1 2010.
56. Politique pharmaceutique du Maroc .p.14.
57. Zerhouni M, El Alami El fellousse A. Vers un marché maghrébin du médicament. 30 Septembre 2013.
58. Bulletin officiel n°4808 du 26 rabii 1421(29-6-2000) , décret n°2-00-411 portant institution d'un visa sanitaire pour l'importation des spécialités pharmaceutiques et des matières premières actives destinés exclusivement a usage pharmaceutique 590-591.
59. Article 2 de décret n° 2-72-373 du 1 rebia II 1394 portant la création d'un laboratoire national de contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques.
60. Article 35 ,36 de chapitre VI de bulletin officiel n° 6388
61. AMINA O. Réglementation del'autorisation de mise sur le marché au Maroc : évolution et apport. thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie 23.

Références bibliographiques

62. Article 12 de bulletin officiel N°6388 -4 kaada 1436 (20-8-2015) décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436(5 aout 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicament à usage humain.
63. Art 14 bulletin officiel N°6388 -4 kaada 1436 (20-8-2015) décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436(5 aout 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicament à usage humain.
64. Art 19 bulletin officiel N°6388 -4 kaada 1436 (20-8-2015) décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436(5 aout 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicament à usage humain.
65. L'article 2 du décret n° 2-14-841 relatifs à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain.
66. Composition du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché , Note n° 15 DMP /00 .Direction du médicament et de pharmacie, ministère de santé.p.4.
67. Article 26 , 27 , de chapitre III de bulletin officiel – 4 kaada 1436 (20 -8-2015).
68. Autorisation de mise sur le marché des médicaments : les nouvelles mesures de l'ouardi , 12 octobre 2017.
69. Article 12 de la loi n°17-04 portant code de médicament et de la pharmacie. .p.6.
70. Article 29 et 30 de bulletin officiel N° 6388 4kaada 1436(20-08-2015).
71. Article 8 de la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 .P.4.
72. Guide de l'enregistrement des médicaments en tunisie .Publié le 17 Février 2016 . Date d'entrée en vigueur : 01 Mai 2016 .p.8.
73. L'article 4 de l'arrêté du Ministre de la Santé du 15 octobre 2002.p.2494.
74. L'article 3 de l'arrêté du Ministre de la Santé du 15 octobre 2002.p.2494.
75. article 1 de l' Arrête de 10 septembre 1996 .p.1929.
76. Arrêté du ministre de la santé publique du 10 septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession.
77. MANSOURI PMB. Conférence sur le système de santé en Afrique OMS AFRO 28 – 30 Avril OUAGADAGOU sur la réglementation, qualité et problématique des médicaments "Expérience algérienne".
78. Art 2 de décret n° 80-142 du 17 mai fixant les attributions, la composition et le fonctionnement de la commission centrale de la nomenclature des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.

79. Art 21, 26 de décret exécutifs du 6 juillet 1992 relatifs à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humain.
80. Article 4 de journal officiel de république algérien n°73.
81. Laboratoire nationale de contrôle de produits pharmaceutique, Disponible sur : <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lncpp.htm>.
82. Article 3,4 de journal officiel de la république Algérien n°41 de 20 juin 1993
83. article 173-1 de journal officiel de la république Algérienne N°44.
84. Article 4 de journal officiel de république Algérien N°67 de 8 RABIE EL AOUEL 1437.
85. La loi n°08 -13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 porte la création de l'agence nationale de produits pharmaceutiques.
86. Article 173-3 de journal officiel de république Algérien N° 44de Aouel chaabaane 1429.
87. Article 5 de journal officiel de république Algérien N° 67 de Rabie EL AOUEL 1437.
88. Section 1,2, 3,4 de tier chapitre de journal officiel de la république Algérien n°67 de 8 RABIE EL AOUEL.
89. Ghebbi R. L'enregistrement des médicaments en Algérie.2018.p.4.
90. Art n ° 211 de la loi n° 01-21 du 07 Chaoual 1422 correspondant au 22 Décembre 2001 portant loi de finances pour 2003.
91. SNOUSSI.Z. Marché des médicaments génériques en Algérie: quelle régulation pour quelle promotion? Septembre 2012.p.25 et 6.
92. Art 8 de décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatifs à l'enregistrement de produit pharmaceutiques à usage de la médecine humain.
93. Fiche de recevabilité des médicaments soumis à l'enregistrement fabrication nationale, LNCPP, Code : Fi-Ar01 Date 8 /05 /2011.
94. Fiche de recevabilité des médicaments soumis à l'enregistrement fabrication nationale, ANPP, Code :Fi-En 03/date : 15/01/2018.
95. Lignes directrices du 16.5.2013 relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

Références bibliographiques

96. Daubé.M. D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité.
97. Glossaire des BPF 2011/8 bis.
98. Santé. AFdSSdPd. Bonnes pratiques de Fabrication. Novembre 2009.Bulletin officiel N° 2009/9 bis.p.15.
99. STP PHARMA. Annuel Product Review- The futur under control.STP pharma pratique volume 15 n° 5 Septembre-Octobre 2005.
- 100.NF ISO 22514-1 « Méthodes statistiques dans la gestion de processus- Aptitude et performance-Partie 1 : principes et concepts généraux. ». Décembre 2009.
101. Cession: définition du lexique juridique de juritravail. Disponible sur: www.juritravail.com.
- 102.Afssaps. Mise à jour de la liste et des libelles selon le Guideline européen 2003) - Deuxième révision du 3 mars 2009.
- 103.Guidance for industry dissolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- 104.chapitre 6.32 de BPF européennes.
- 105.ICH harmonised tripartite guideline ;quality risk management Q9.Current Step 4 version dated 9 November 2005.
- 106.Qu'est ce qu'un diagramme Ishikawa? Disponible sur : <https://www.piloter.org/qualite/ishikawa-cause-effet.htm>.
- 107.Pharmacopée européenne 8° édition

Annexe 1

Plan de module 2 du CTD

Module 2 : Les résumés de CTD : Qualité, données précliniques et clinique.

2.1 La table des matières des modules 2 à 5 du CTD.

2.2 Introduction du CTD.

2.3 Résumé global de la qualité.

2.3. S Résumé global de la qualité pour la substance active.

2.3. P Résumé global de la qualité pour le produit fini.

2.3. A Appendices relatifs au résumé global de la qualité.

2.3. R Information régionales spécifiques relatives à la qualité.

2.4 Vue d'ensemble non-clinique.

2.5 Vue d'ensemble clinique.

2.6 Résumé non-clinique.

2.6.1 Introduction.

2.6.2 Résumé écrit de pharmacologie.

2.6.3 Tableau récapitulatif de pharmacologie.

2.6.4 Résumé écrit de pharmacocinétique.

2.6.5 Tableau récapitulatif de pharmacocinétique.

2.6.6 Résumé écrit de toxicologie.

2.6.7 Tableau récapitulatif de toxicologie.

2.7 Résumé clinique.

2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées.

2.7.2 Résumé des études de pharmacologie clinique.

2.7.3 Résumé d'efficacité clinique.

2.7.4 Résumé de sécurité.

2.7.5 Références littéraires.

2.7.6 Synopsis des études individuelles.

Annexe 2

Plan de module 3 du CTD

Module 3 : Qualité

3.1 Table des matières du module 3.

3.2 Rapports.

3.2. S Substance active.

3.2. S.1 Informations générales.

3.2. S.1.1 Nomenclature.

3.2. S.1.2 Structure.

3.2. S.1.3 Propriétés générales.

3.2. S.2 Fabrication.

3.2. S.2.1 Fabricant.

3.2. S.2.2 Description du procédé de fabrication et du processus de contrôle.

3.2. S.2.3 Contrôle des matières premières.

3.2. S.2.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires.

3.2. S.2.5 Processus de validation et d'évaluation des données.

3.2. S.2.6 Développement du procédé de fabrication.

3.2. S.3 Caractérisation.

3.2. S.3.1 Elucidation de la structure et des autres caractéristiques.

3.2. S.3.2 Impuretés.

3.2. S.4 Contrôle de la substance active.

3.2. S.4.1 Spécification.

3.2. S.4.2 Procédures analytiques.

3.2. S.4.3 Validation des procédures analytiques.

3.2. S.4.4 Analyse des lots.

3.2. S.4.5 Justification de la spécification.

3.2. S.5 Normes ou substances de référence.

3.2. S.6 Système de fermeture du conditionnement.

3.2. S.7 Stabilité.

3.2. S.7.1 Résumé de stabilité et conclusion.

3.2. S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagements sur les données de stabilité.

3.2. S.7.3 Données de stabilité.

3.2. P Produit fini

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

3.2. P.2 Développement pharmaceutique.

3.2. P.3 Fabrication.

3.2. P.3.1 Fabricant(s).

3.2. P.3.2 Composition.

3.2. P.3.3 Description du processus de fabrication et des procédés de contrôle.

3.2. P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires.

3.2. P.3.5 Processus de validation et/ou d'évaluation.

3.2. P.4 Contrôle des excipients.

3.2. P.4.1 Spécifications.

3.2. P.4.2 Procédures analytiques.

3.2. P.4.3 Validation des procédures analytiques.

3.2. P.4.4 Justification des spécifications.

3.2. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale.

3.2. P.4.6 Nouveaux excipients.

3.2. P.5 Contrôle du produit fini.

3.2. P.5.1 Spécification du produit fini.

3.2. P.5.2 Procédures analytiques du produit fini.

3.2. P.5.3 Validation des procédures analytiques.

3.2. P.5.4 Analyse des lots.

3.2. P.5.5 Caractérisation des spécifications.

3.2. P.5.6 Justification des spécifications.

3.2. P.6 Normes ou substances de référence.

3.2. P.7 Système de fermeture du conditionnement.

3.2. P.8 Stabilité.

3.2. P.8.1 Résumé de stabilité et conclusion.

3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagements sur les données de stabilité.

3.2. P.8.3 Données de stabilité.

3.2. A Appendices.

3.2. R Informations régionales.

3.3 Références littéraires.

Annexe 3

Plan de module 4 du CTD

Module 4 : Rapports des études précliniques (non clinique)

4.1 Table des matières du module 4.

4.2 Rapports d'études.

4.2.1 Pharmacologie.

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire.

4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire.

4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité.

4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques.

4.2.2 Pharmacocinétique.

4.2.2.1 Méthode analytique et rapports de validation.

4.2.2.2 Absorption.

4.2.2.3 Distribution.

4.2.2.4 Métabolisme.

4.2.2.5 Elimination.

4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques.

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques.

4.2.3 Toxicologie.

4.2.3.1 Toxicité aiguë.

4.2.3.2 Toxicité répétée.

4.2.3.3 Génotoxicité.

4.2.3.3.1 In vitro.

4.2.3.3.2 In vivo.

4.2.3.4 Carcinogénicité.

4.2.3.4.1 Etudes à long terme.

4.2.3.4.2 Etudes à court ou moyen terme.

4.2.3.4.3 Autres études.

4.2.3.5 Toxicité reproductive et du développement.

4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce.

4.2.3.5.2 Développement embryon-fœtal.

4.2.3.5.3 Développement prénatal et postnatal incluant la fonction maternelle.

4.2.3.5.4 Etudes sur les descendants (animaux).

4.2.3.6 Tolérance locale.

4.2.3.7 Autres études de toxicité

4.2.3.7.1 Antigénicité.

4.2.3.7.2 Immunotoxicité.

4.2.3.7.3 Etudes mécanistiques.

4.2.3.7.4 Dépendance.

4.2.3.7.5 Métabolites.

4.2.3.7.6 Impuretés.

4.2.3.7.7 Autres.

4.3 Références littéraires.

Annexe 4

Plan de module 5 du CTD

Module 5 : Rapports des études cliniques

5.1 Table des matières du module 5

5.2 Tableau récapitulatif de toutes les études cliniques.

5.3 Rapports d'études cliniques.

5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques.

5.3.1.1 Rapports d'études de biodisponibilité.

5.3.1.2 Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence.

5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo.

5.3.1.4 Rapports sur la méthode bio analytique et analytique des études humaines.

5.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques en rapport à l'usage de biomatériaux humains.

5.3.2.1 Rapports d'études sur les liaisons avec les protéines plasmatiques.

5.3.2.2 Rapports d'études sur les interactions et le métabolisme hépatique.

5.3.2.3 Rapports d'études en rapport avec l'usage d'autres biomatériaux.

5.3.3 Rapports d'études de pharmacocinétique humaine.

5.3.3.1 Rapports d'études de pharmacocinétique des volontaires sains et rapports d'études de tolérance initiale.

5.3.3.2 Rapports d'études de pharmacocinétique clinique et rapports d'études de tolérance initiale.

5.3.3.3 Rapports d'études des facteurs pharmacocinétiques intrinsèques.

5.3.3.4 Rapports d'études des facteurs pharmacocinétiques extrinsèques.

5.3.3.5 Rapports d'études de pharmacocinétique de population.

5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie humaine.

5.3.4.1 Rapports d'études de pharmacodynamie et pharmacocinétique chez les volontaires sains.

5.3.4.2 Rapports d'études de pharmacodynamie pharmacocinétique chez les patients.

5.3.5 Rapports d'études de sécurité et efficacité.

5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pour définir l'indication.

5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlées.

5.3.5.3 Rapports d'analyses de données issues de plusieurs études cliniques.

5.3.5.4 Autres rapports d'études cliniques.

5.3.6 Rapports post-marketing.

5.3.7 Déclaration de cas et listing des patients.

5.4 Références littéraires.

Annexe 5

Quantité d'échantillons nécessaire pour le contrôle analytique (MAROC)

Forme pharmaceutique	Quantité minimale
Comprimés ou gélules	150 comprimés ou gélules
Sachets	100 sachets
Suppositoires	60 suppositoires
Pommades dermiques	25 tubes
Pommades ophtalmiques	50 tubes
Sirops ou suspension orales	30 flacons
Ampoules injectables	100 ampoules
Poudre pour préparation injectables	50 flacons
Collyres	40 flacons
Ampoules buvables	100 ampoules de 5 ml

Annexe 6

Quantité minimale d'échantillons à déposer pour le control (TUNISIE)

Forme pharmaceutique	Quantité d'échantillons nécessaires pour le contrôle analytique (unité) Les quantités doivent être fournies en quantités suffisantes dans des packs entiers	Nombre d'échantillons destinés à l' évaluation administrative/archivage
Comprimés	210 Comprimés	3 boites
Gélules/capsules	150 Gélules/capsules	3 boites
Sachets	150 Sachets	3 boites
Suppositoires/Ovules	150 Suppositoires/Ovules	3 boites
Préparations semi-solides pour application cutanée (Pommades dermiques, crèmes et gels)	20 tubes	3 boites
Pommades ophtalmiques	50 tubes	3 boites
Sirops ou suspensions orales	20 flacons	3 boites
Solutions pour préparations injectables	50 flacons, ampoules ou poches	3 boites
Poudre pour préparations injectables	50 flacons	3 boites
Collyres	50 flacons	3 boites
Ampoules buvables	100 ampoules	3 boites
Préparation pour inhalation	60 unités	3 boites
Autres formes	20 unités	3 boites
Cas de l'extension de gamme : Nouvelle présentation (même dosage et même forme) sans changement du conditionnement primaire (Type/ Matériau/ Fournisseur)	-	3 boites
Substances de référence (en cas de besoin)	Substance de référence(s) de la substance(s) active(s) et des impuretés spécifiées dans la monographie de contrôle du produit fini (quantité suffisante pour une analyse complète)	

Annexe 7

Fiche de soumission(MSPRH)

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE ,LA POPULATION ET LA REFORME HOSPITALIERE
DIRECTION DE LA PHARMACIE

**FICHE DE SOUMISSION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
A L'ENREGISTREMENT**

I- LABORATOIRE :

II - STATUT : (Importation Production Locale Conditionnement)

III - FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT :

- 1- Dénomination Commune Internationale :
- 2- Nom de la spécialité :
- 3- Forme et dosage :
- 4- Unité de conditionnement :
- 5- Prix de Cession Sortie Usine :
- 6- Prix Grossiste Hors Taxe (PGHT) :
- 7- Prix FOB/CAF :
- 8- Proposition du Prix Publique Algérien (PPA) :

IV - NOTE D'INTERET THERAPEUTIQUE (Amélioration de service rendu) :

.....
.....
.....

V - CLASSE THERAPEUTIQUE :

VI - NOTE D'INTERET ECONOMIQUE :

- 1- Prix public dans le pays d'origine :
- 2- Prix publics dans les pays voisins :
 - Pays Prix
 - Pays Prix
 - Pays Prix
 - Pays Prix
- 3- Taux de remboursement :
- 4- Coût du traitement journalier :

Signature et Cachet
(Nom , prénom et fonction de la personne signataire)

Annexe 8

Table d'échantillonnage des produits destinés à l'enregistrement(ALGERIE)

Forme galénique	Quantités pour analyse
Préparation ophtalmique	
-Collyres	26 unités
-Solution pour lavage ophtalmique	11 unités
-Préparation ophtalmiques pour semi solide	30 unités
Préparation injectable	
-Volume < 1ml	55 unités
-Volume 1 – 40 ml	37 unités
-Volume 40- 100 ml	17 unités
-Volume > 100	10 unités
Préparation pharmaceutique pressurisée	
-Préparation pour inhalation	25 unités
Préparation pour irrigation	10 unités
Préparation rectale	
-Suppositoires	100 unités
-Capsules rectales	100 unités
Préparations vaginales	
-Capsules vaginales	100 unités
-Comprimés vaginaux	100 unités
- Ovules	100 unités
Formes orales :	
-Granules effervescentes	60 unités
-Granules enrobés	60 unités
-Granulés gastro – résistants	65 unités
Granulés à libération modifiée	75 unités
- Capsules	180 unités
-Comprimés non enrobé et pelliculés	180 unités
-Comprimés enrobés	180 unités

-Comprimés effervescences	180 unités
-Comprimés solubles	180 unités
-Comprimés dispersible	180 unités
-Comprimés gastro- résistants	180 unités
-Comprimés à libération modifiée	180 unités
-Comprimés à mâcher	180 unités
Liquides pour usage orale :	
-Poudre orale en sachet	60 unités
Dispositifs transdermiques	60 unités
Liquide pour application cutanée :	
-Shampoing	30 unités
-Mousse pour application cutanée	35 unités
Mousse médicamenteuse	10 unités
Poudre pour application locale	60 unités
Préparation semi solide pour application locale :	35 unités
-Crème, gel, pates	
Préparations auriculaires :	
-Préparation auriculaire semi solides	10 unités
-Poudre auriculaire	30 unités
-Liquide pour lavage auriculaire	10 unités
-Poudre pour instillation ou pulvérisation auriculaires	10 unités + 04 unités (Vol > 100 ml) ou +10 unités (Vol<50 ml)
Préparations nasales :	70 unités

Annexe 9

Fiche de recevabilité (MSPH)

LNCPP	FICHE DE RECEVABILITE DES MEDICAMENTS SOU MIS A L'ENREGISTREMENT FABRICATION NATIONALE	Code :Fi-Ar 01
Version 05		Date :08/05/2011
		Page :1 sur 1

Détenteur de la DE		Site de conditionnement	
Représentant local		Site de libération de lot	
Site de production		Tél /fax	

Identification du produit fini			
Nom de marque			
DCI			
Forme et dosage			
N° de lot			
Date de fabrication/ Date de péremption			
Copie de l'accusé de réception du MSPRH	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Courrier de demande et/ou le descriptif des mises à jour (x03)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Formulaire A ou formulaire B accompagné de l'approbation des experts cliniciens	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Autorisation d'exploitation des unités de production.	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Contrat de la sous-traitance	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
autorisation d'exploitation des unités de production de sous-traitant	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Contrat du détenteur de la DE en Algérie	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Certificat de l'INAPI	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Dossier chimique pharmaceutique (x02)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Etude de bioéquivalence/cinétique de dissolution	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Attestation des différents intervenants dans la fabrication du produit fini établie par le détenteur de la DE	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Bulletin d'analyse du produit fini (x02)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Engagement du laboratoire à finaliser les études de stabilité du produit fini	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Quantité d'échantillon ; Produit fini			

Identification de la substance active			
CEP ou DMF accompagné de la lettre d'accès	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
GMP du site fabricant la substance active	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Bulletin d'analyse de la substance active du fabricant et le bulletin d'analyse du re-contrôle (x02)	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	

Totalité du dossier d'enregistrement en CD	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Copie du bordereau de versement	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	

COPIE CONFORME A L'ORIGINAL N° <u>04</u>	Observations

Date et Visa	Service affaires réglementaires	Pharmacien directeur technique
--------------	---------------------------------	--------------------------------

*s'agissant d'une fabrication locale à partir du premix, fournir : le dossier chimique pharmaceutique et le bulletin d'analyse de premix.

PRM 04

Annexe 10

Formulaire A

<p style="text-align: center;">REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE AGENCE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES</p> <p style="text-align: center;">FORMULAIRE A</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>XXXXX[®]</p> <p>dc1 forme dosage</p> </div> <p style="text-align: center; font-size: small;">DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE REGULARISATION ADMINISTRATIVE DES MEDICAMENTS A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE LABORATOIRES X adresse</p>	<p>A- RENSEIGNEMENTS SUR LE DEMANDEUR : Nom du demandeur : Nom de la société : Adresse : Téléphone - Télés et Fax : Nom et prénom du représentant :</p> <p>B- RENSEIGNEMENTS SUR LE FABRICANT : Nom : Adresse : Téléphone : Télés et FAX : Autorisation d'Exploitation de l'Établissement : Noms des normes de fabrication :</p> <p>C- RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT : Dénomination commune internationale, Spécialité : Forme galénique : Dosage :</p>	<p>Indications cliniques : Voie d'administration : Posologie : Mode d'administration : Contre-indications : Mises en garde spéciales : Précautions d'emploi : Pays d'origine du produit : Homologation dans d'autres pays : Conditionnement : Classification (vital, essentiel, non essentiel) :</p> <p style="font-size: x-small;">Je soussigné M. XXXXXXX, Pharmacien directeur technique, représentant, déclare que toutes les informations fournies dans cette demande et ses annexes sont exactes.</p> <p>Signature du représentant Date :</p>
Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 2 sur 8	Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 3 sur 8	Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 4 sur 8

<p style="text-align: center;">ANNEXE I STATUT ADMINISTRATIF DU PRODUIT</p> <p>ASPECT COMPOSITION DU PRODUIT : Nom du produit : Dénomination commune Internationale : Nom du demandeur : Dosage : Forme pharmaceutique et aspect (taille, couleur, etc.) : Autorisation de mise sur le marché du pays d'origine : document(s) joint(s) - Nombre d'exemplaires des notices : - Nombre d'exemplaires de notice du produit : - Nombre d'exemplaires d'emballage du produit : Autorisation de Mise sur le marché dans d'autres pays : - Nombre d'exemplaires des notices : - Nombre d'exemplaires de notice du produit : - Nombre d'exemplaires d'emballage du produit : Pour chaque pays dans lequel le produit est fabriqué (joindre un certificat délivré par l'autorité compétente au maximum un an avant la date de la présente demande conformément au système de l'Organisation Mondiale de la Santé de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. ECHANTILLONS :</p>	<p style="text-align: center;">NOTICE</p> <p>Produit : DCI : Forme et dosage : Composition du produit : Indications cliniques : Posologie : Mode et voie d'administration : Contre-indications : Effets indésirables : Mises en garde spéciales : Précautions d'emploi : Grossesse et allaitement : Sur dosage : Interactions avec d'autres médicaments ou avec des aliments : Utilisation des véhicules/machines : Conditionnement :</p>	<p style="text-align: center;">ANNEXE II ASPECT ET COMPOSITION DU PRODUIT</p> <p>Nom du produit : Dénomination commune Internationale : Nom du demandeur : Dosage : Forme pharmaceutique et aspect (taille, couleur, etc.) : Principes actifs (DCI- OMS ou autre pharmacopées) : Formule du principe actif :</p> <p>Quantités et doses minimales des principes actifs contenues dans une dose unitaire : a- Excipients ; quantité+ fonction :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Composant</th> <th>Quantité par comprimés (mg)</th> <th>Fonction</th> <th>Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Spécification des matériaux de conditionnement en contact direct avec le médicament</p>	Composant	Quantité par comprimés (mg)	Fonction	Référence				
Composant	Quantité par comprimés (mg)	Fonction	Référence							
Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 4 sur 8	Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 5 sur 8	Laboratoire XXXXXXX/XXXXXXXX, France Page 6 sur 8								

ANNEXE III

PROCEDURE DE FABRICATION ET DE CONTROLE

Nom du produit :

Dénomination commune Internationale :

Nom du demandeur :

Dosage :

Forme pharmaceutique et aspect (taille, couleur, etc.) :

Joindre une description du processus de développement de la formule avec justification du choix et du dosage des excipients.

L'étude de la bioéquivalence de ce produit lorsqu'elle a été effectuée. Si oui donner des détails si non indiquer pourquoi.

Pour les médicaments dits génériques à index thérapeutique faible l'étude de la bioéquivalence relative est exigée.

Joindre un résumé de fabrication.

Joindre une description des procédés de contrôles appliqués aux matières premières y compris les tests microbiologiques toxicologiques le cas échéant.

Décrire les essais et dosage effectués sur le produit final.

Durée de conservation proposée :

Fournir des données justifiant l'estimation de la durée de conservation :

Annexe 11

Copie du bordereau de versement

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME
HOSPITALIERE

REDEVANCE PERCUE AU PROFIT DE COMPTE D'AFFECTION SPECIALE
N°302-096 INTITULE « Fonds Spécial pour les Urgences et les Activités de Soins

BORDEREAU DE VERSEMENT

N°...../.....

Désignation du redevable de la redevance :

.....
.....
.....
.....

NATURE DES ACTES SOUMIS	MONTANTS (en Dinars)
<ul style="list-style-type: none">• Renouvellement• Modification	300 000.00 DA 150 000 00 DA

TOTAL

Total (en lettre).....
.....

Alger, le

L'Ordonnateur du Compte

Annexe 13

Fiche de soumission(ANPP)

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME
HOSPITALIERE

AGENCE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA
MEDECINE HUMAINE

**FICHE DE SOUMISSION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
A L'ENREGISTREMENT**

(Cette Fiche de soumission est informelle à usage statistique et ne remplace aucunement le dépôt de dossier
d'Enregistrement)

- I- **LABORATOIRE** :
- II- **STATUT** : Importation Production Local Conditionnement
- III- **REPRESENTANT**:
- IV- **FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT** :
- 1- **Dénomination Commune Internationale** :
- 2- **Nom de la spécialité** :
- 3- **Forme et dosage** :
- 4- **Unité de conditionnement** :
- 5- **Prix de Cession Sortie Usine** :
- 6- **Prix FOB/ CAF** :
- 7- **Proposition du Prix Publique Algérien (PPA)** :

V* NOTE D'INTERET THERAPEUTIQUE (Amélioration de service rendu) :Ci-joint

.....
.....
.....
.....
.....
.....

V- CLASSE THERAPEUTIQUE :.....
.....

VI- NOTE D'INTERET ECONOMIQUE :

- 1- Prix public dans le pays d'origine :
- 2- Prix publics dans les pays voisins :
 - Pays 1 :
 - Pays 2 :
 - Pays 3 :
- 3- Taux de remboursement :
- 4- Coût du traitement journalier : En cours de calcul

Pharmacien Responsable des Affaires Réglementaires	Laboratoire	Cachet et visa
Nom : Prénom :		

* Ne s'applique pas au produit enregistré.
* Si le produit est Hors Nomenclature, joindre le Formulaire Thérapeutique.

Annexe 14

Descriptifs des modifications

Oran, le 14/02/2018

DESCRIPTIF DES MODIFICATIONS

Objet : Variation de produit Amodex[®] Gé 500 mg gélule B/12(DCI : Amoxicilline)

	Rubrique(s) actuelle(s)	Rubrique(s) proposée(s)
Adresse du siège social		
Actualisation du temps de désagrégation	15 min	30 min
Rajout d'une deuxième composition de gélule	<ul style="list-style-type: none">- Gélatine- Oxyde de titane- Oxyde de fer- Erythrosine- Indigotine	<ul style="list-style-type: none">- Gélatine- Oxyde de titane- Carmoisine- Tartrazine- Bleu brayant- Jaune orangé S

Le Pharmacien Directeur Technique

Résumé :

Ce mémoire porte sur les réajustements de processus d'enregistrement de médicaments en Algérie depuis le dépôt de dossier administratif jusqu'à l'octroi de la décision d'enregistrement par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP). La première partie bibliographique se concentre sur le processus d'enregistrement de médicament en Algérie avant et après la création de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques pour mieux percevoir les principaux réajustements apportés par l'ANPP dans ce cadre, avec une approche comparative des modalités d'enregistrement dans l'Europe et les pays voisins (Tunisie et Maroc).

Dans la partie expérimentale nous avons élaboré et étudié un dossier de renouvellement et de variation de produit Amodex Gé 500 mg gélule, il s'agit d'un suivi complet du dossier jusqu'à l'obtention de l'approbation par l'ANPP. Dans cette partie nous avons aussi préparé un dossier de variation pour le changement de spécifications de pH en utilisant la revue annuel qualité qui a montré une tendance des valeurs du pH vers la limite supérieure, ceci a impliqué la recherche des causes mise en jeu selon le diagramme d'Ichikawa pour trouver la solution convenable. Vue la fin de notre stage, le dossier était suivi par le laboratoire jusqu'à son dépôt à l'ANPP.

Enfin, Ces deux cas nous ont permis de conclure quelques réajustements et de nouvelles exigences vis-à-vis les variations et les renouvellements de la décision d'enregistrement avec la proposition de quelques recommandations.

Mots clés :

Réajustements de processus d'enregistrement, enregistrement des médicaments, ANPP, approbation de la DE, renouvellement de la DE, variation, exigences de l'ANPP.

Abstract:

This memory revolves around the re-regulation of drug registration in Algeria since the filing of the administrative file until the registration decision is granted by the National Agency for Drugs

The first part focuses on the drug registration process in Algeria before and after the establishment of the National Drug Agency to better see the main modifications made by ANPP in this context, with a comparative approach to registration arrangements in Europe and neighboring countries (Tunisia and Morocco).

In the experimental part we have detailed and studied a file for renewal and change the product Amodex® Gé 500 mg capsule, is a complete follow-up file until the approval of ANPP.

In this part, we also prepared a diversification profile to change the pH specification using the annual quality review that showed a trend of pH values to the upper limit, including searching for the relevant causes according to Ishikawa's plan to find the appropriate solution. At the end of our internship period, the file was monitored by the laboratory until it was filed with the ANPP. Finally, these cases allowed us to make some adjustments and new requirements for changes and renew the registration decision by suggesting some recommendations.

Keywords:

Readjustment of registration process, Drug registration, ANPP, approval of registration decision, renewal of registration decision, variation, requirements of ANPP.

ملخص :

تتمحور هذه الأطروحة حول إعادة ضبط عملية تسجيل الأدوية في الجزائر منذ إيداع الملف الإداري حتى يتم منح قرار التسجيل من قبل الوكالة الوطنية للأدوية. يركز الجزء الأول على عملية تسجيل الأدوية في الجزائر قبل وبعد إنشاء الوكالة الوطنية للأدوية لنرى بشكل أفضل التعديلات الرئيسية التي قام بها ANPP في هذا السياق ، مع نهج مقارنة لترتيبات التسجيل في أوروبا والبلدان المجاورة (تونس والمغرب). في الجزء التجريبي قمنا بتفصيل ودراسة ملف للتجديد وتغيير المنتج Amodex® Ge 500 mg capsule ، هو عبارة عن متابعة كاملة للملف حتى الحصول على موافقة من ANPP.

في هذا الجزء ، قمنا أيضاً بإعداد ملف تنوع لتغيير مواصفات الأس الهيدروجيني باستخدام مراجعة الجودة السنوية التي أظهرت اتجاهاً لقيم الأس الهيدروجيني نحو الحد الأعلى ، وهذا يشمل البحث عن الأسباب المعنية وفقاً لمخطط إيشيكوا لإيجاد الحل المناسب.

في نهاية فترة تربصنا، تمت مراقبة الملف من قبل المختبر حتى تم إيداعه مع ANPP. وأخيراً، سمحت لنا هاتان الحالتان بإتمام بعض التعديلات والمتطلبات الجديدة مقابل التغييرات وتجديد قرار التسجيل باقتراح بعض التوصيات.

الكلمات الدلالية:

تعديلات عملية تسجيل الأدوية ، تسجيل الأدوية ، ANPP ، موافقة ANPP ، تجديد قرار التسجيل ، تغيير مقرر التسجيل .متطلبات ANPP .