



HAL
open science

Contraintes technico-réglementaires lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament biologique à l'international, dans le cadre de la stratégie des soumissions simultanées

Emilie Koch

► **To cite this version:**

Emilie Koch. Contraintes technico-réglementaires lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament biologique à l'international, dans le cadre de la stratégie des soumissions simultanées. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297549

HAL Id: hal-03297549

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297549>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 15 juin 2018, sur un sujet dédié aux :

**CONTRAINTES TECHNICO-REGLEMENTAIRES LORS DE
L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT
BIOLOGIQUE A L'INTERNATIONAL, DANS LE CADRE DE LA
STRATEGIE DES SOUMISSIONS SIMULTANEEES**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Emilie KOCH

née le 7 mai 1991

Membres du Jury

Directeur : Madame LEROTY Delphine, Responsable affaires réglementaires

Président : Monsieur MAINCENT Philippe, Professeur des Universités

Juges : Madame BULLOT Chantal, Pharmacien affaires réglementaires

Madame MASSE Aude, Pharmacien affaires réglementaires

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>

Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

⌘ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT, Président de Thèse,

Pour m’ avoir fait l’ honneur de présider le jury de cette thèse,

Pour vos enseignements,

Veillez accepter l’ expression de mes sincères remerciements.

Madame Delphine LEROTY, Directrice de Thèse,

Pour m’ avoir fait l’ honneur de diriger cette thèse,

Pour ta confiance, ta disponibilité, tes conseils et ta bienveillance,

Je t’ adresse l’ expression de ma profonde gratitude.

Madame Chantal BULLOT, membre du Jury,

Pour me faire l’ honneur de participer à ce jury,

Pour l’ accueil que vous m’ avez réservé au sein de votre équipe,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Madame Aude MASSE, membre du Jury,

Pour me faire l’ honneur de participer à ce jury,

Pour ton soutien, tes conseils et ton implication qui m’ ont permis de réaliser ce travail,

Je t’ adresse ma profonde reconnaissance.

Aux membres de l’ équipe GRA CMC & Devices, Biologic products du groupe SANOFI,

Mesdames Sophie JOSSE, Rama HUSAIN, mes collègues de bureau K019A,

Pour leur bonne humeur au quotidien, leur disponibilité et leur soutien,

Je vous adresse mes amicales pensées.

Je remercie également l’ ensemble des personnes du service pour leur accueil et leur coopération professionnelle.

À mes proches,

À mes Parents, Nora et André KOCH,

Pour votre présence, votre patience, votre support infailible et votre amour,
Pour m'avoir donné l'exemple d'un épanouissement personnel et professionnel,
Vous avez toute ma reconnaissance,
Je vous aime et vous dédie ma thèse.

À mon frère, Sylvain KOCH,

Pour ta présence, ta patience, ton support et ton amour,
Pour nos KOCHOUSE mémorables,
Je sais que je pourrais toujours compter sur toi, « *we want you !* »,
Je te dédie cette thèse.

À mes amis, Juliette, Caroline, Justine, Mélanie, Thibaut, Julian, Sophie, Anais, et à tous ceux que je n'ai pas cités,

Pour ces merveilleux moments passés à vos côtés.

À la faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour ces agréables années passées sur les bancs de vos amphis,
Pour avoir eu l'opportunité de réaliser une année à l'étranger ERASMUS,
Les études ont été longues mais bien agréables.

Au bureau de l'AAEPN 2014-2015

Pour cette année associative riche en expériences et émotions.

À Moka,

Pour ton inoubliable café, paix à ton âme !

SOMMAIRE

ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLES	8
LISTE DES ANNEXES	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I : LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES.....	10
1.1 Médicament biologique : aspect historique.....	11
1.1.1 Les vaccins	11
1.1.2 Les protéines thérapeutiques	14
1.1.3 Les médicaments de thérapie innovante (ATMP)	16
1.2 Médicament biologique: aspect scientifique et technique.....	19
1.2.1 Fabrication d'un médicament biologique.....	20
1.2.1.1 Le développement d'une lignée cellulaire.....	20
1.2.1.2 <i>Upstream process</i> - Biosynthèse.....	23
1.2.1.3 <i>Downstream process</i> - extraction, purification	24
1.2.1.4 Formulation pharmaceutique	26
1.2.2 Spécificités des médicaments biologiques	27
1.2.2.1 Une source vivante	27
1.2.2.2 Une structure complexe	27
1.2.2.3 Un procédé de fabrication complexe et lié au médicament.....	28
1.2.2.4 Un potentiel immunogène.....	28
1.3 Médicament biologique : aspect économique	29

PARTIE II : MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL ET STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES MULTINATIONALES

.....	30
2.1 Le marché pharmaceutique mondial	32
2.1.1 Les marchés historiques : Etats-Unis et Union Européenne.....	33
2.1.1.1 Les Etats-Unis (USA).....	33
2.1.1.1.1 Autorité de santé des Etats-Unis (FDA).....	33
2.1.1.1.2 Définition et Réglementation des médicaments biologiques aux Etats-Unis.....	34
2.1.1.2 L'Union Européenne (UE)	35
2.1.1.2.1 Autorité de santé de l'Union Européenne (EMA).....	35
2.1.1.2.2 Définition et réglementation des produits biologiques dans l'Union Européenne.....	35
2.1.1.3 Processus d'harmonisation : ICH	37
2.1.2 Les nouveaux acteurs : les « <i>Pharmerging</i> »	39
2.1.2.1 L'Amérique latine.....	40
2.1.2.1.1 Le Brésil	40
2.1.2.1.2 Le Mexique	42
2.1.2.1.3 L'Argentine	43
2.1.2.1.4 Processus d'harmonisation en Amérique latine.....	44
2.1.2.2 L'Asie.....	45
2.1.2.2.1 La Chine	45
2.1.2.2.2 L'Inde	46
2.1.2.2.3 L'Indonésie	47
2.1.2.2.4 Processus d'harmonisation en Asie.....	48
2.1.2.3 L'Eurasie.....	49
2.1.2.3.1 La Russie	49
2.1.2.3.2 La Turquie.....	50
2.1.2.3.3 Processus d'harmonisation en Eurasie.....	51
2.1.2.4 L'Afrique et Moyen-Orient.....	52
2.1.2.4.1 L'Algérie.....	52
2.1.2.4.2 L'Arabie Saoudite.....	53
2.1.2.4.3 L'Afrique du Sud	54
2.1.2.4.4 Processus d'harmonisation au Moyen-Orient.....	55
2.2 La stratégie des soumissions simultanées.....	56

**PARTIE III : CONTRAINTES TECHNIQUE-REGLEMENTAIRES LORS DE
L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT BIOLOGIQUE, DANS LE CADRE
DE LA STRATEGIE DES SOUMISSIONS SIMULTANEEES A L'INTERNATIONAL 57**

3.1	Présentation de l'étude	58
3.1.1	Objet de l'étude : enregistrement des médicaments biologiques/biotechnologiques à l'international 58	
3.1.2	Couverture géographique de l'étude	58
3.1.2.1	Absence de CPP requis pour l'octroi d'une l'AMM.....	60
3.1.2.2	CPP requis pour l'octroi final d'une l'AMM	61
3.1.2.3	CPP requis dès la demande d'AMM.....	61
3.1.3	Couverture scientifique de l'étude.....	62
3.2	Résultats de l'étude : présentation des contraintes technico-réglementaires lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament biologique, dans le cadre de la stratégie des soumissions simultanées à l'international	63
3.2.1	Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	63
3.2.1.1	Le format du dossier d'AMM	64
3.2.1.1.1	Le format ICH CTD	64
3.2.1.1.2	Le format ASEAN CTD	64
3.2.1.1.3	Absence de spécification	65
3.2.1.1.4	Format local.....	65
3.2.1.2	Le contenu du dossier d'AMM.....	66
3.2.1.2.1	Brevet et protection des données confidentielles	66
3.2.1.2.2	Exigences locales des autorités de santé.....	68
3.2.2	Les inspections des sites de fabrication.....	69
3.2.2.1	Inspections et harmonisation des Bonnes Pratiques de Fabrication.....	70
3.2.2.2	Inspections et non-harmonisation des Bonnes Pratiques de Fabrication	71
3.2.2.3	Absence d'inspection des autorités de santé	72
3.2.2.4	Inspection des autorités de santé : autres considérations	72
3.2.3	Les études de stabilité des médicaments biologiques	73
3.2.3.1	Les conditions des études de stabilité	75
3.2.3.2	La durée minimale des études de stabilité à long terme.....	79
3.2.3.3	La sélection des lots à tester.....	80
3.2.4	Les recontrôles analytiques locaux.....	81
3.2.4.1	Les recontrôles analytiques locaux : exigences selon les pays	82
3.2.4.2	Les recontrôles analytiques locaux: autres considérations	84
3.2.4.2.1	Transfert analytique	84

3.2.4.2.2	Péréemption des échantillons	84
3.2.5	Autres contraintes réglementaires	85
3.2.5.1	Traduction du dossier d'AMM	85
3.2.5.2	Documentation additionnelle	85
3.2.5.3	Notarisation, légalisation et apostille de certains documents.....	86
CONCLUSION		88
REFERENCES.....		90

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACTD	<i>Asean Commun Technical Document</i> Document Commun Technique ASEAN
ADPIC	Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentine)</i> Administration Nationale des Médicaments, des Aliments et des Technologies Médicales
ANVISA	<i>National Sanitary Surveillance Agency (Brésil)</i> Agence Nationale de Surveillance Sanitaire
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ASEAN	<i>Association of Southeast Asian Nations</i> Association des Nations de l'Asie du Sud-Est
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> Produits médicinaux de thérapie avancée
BPOM	<i>Badan Pengawas Obat Dan Makanan (Indonésie)</i> Agence pour le contrôle des médicaments et des aliments
CDSKO	<i>Central Drugs Standard Control Organization (Inde)</i> Organisation Centrale du Contrôle des médicaments
CFDA	<i>China Food and Drug Administration</i> Administration chinoise des aliments et des médicaments
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Control</i> Chimie, Fabrication et Contrôle
COFEPRIS	<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Mexique)</i> Commission Fédérale pour la Protection contre les Risques Sanitaires
CPP	Certificat de Produit Pharmaceutique
CTD :	<i>Commun Technical Document</i> Document Commun Technique
DCGI	<i>Central Drugs Standard Control Organization (Inde)</i> Organisation centrale de contrôle des médicaments
DPE	<i>Data Protection Exclusivity</i> Protection exclusive des données

EMA	<i>European Medicines Agency</i> Agence européenne des médicaments
FDA	<i>Food and Drug Administration (Etats-Unis)</i> Administration des aliments et des médicaments
FGU	<i>National Center of Pharmaceutical Products Expertise (Russie)</i> Centre national d'expertise des produits pharmaceutiques
GCC	<i>Gulf Cooperation Council</i> Conseil de coopération du Golfe
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> Bonne pratique de Fabrication (BPF)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques à usage humain
LNCP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (Algérie)
MCB	<i>Master Cell Bank</i> Banque cellulaire maitresse
MCC	<i>Medicines Control Council (Afrique du Sud)</i> Conseil de Contrôle des Médicaments
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PANDRH	<i>Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (Amérique latine)</i> Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation des médicaments
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Scheme</i> Programme de Coopération en matière d'Inspection pharmaceutique
SFDA	<i>Saudi Food and Drug Authority (Arabie Saoudite)</i> Autorité saoudienne des aliments et des médicaments
SMF	<i>Site Master File</i> Document état d'un établissement pharmaceutique fabricant/importateur
TITCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi cihaz Kurumu (Turquie) Agence des produits pharmaceutiques de Turquie
UEEA	Union économique eurasiatique
WCB	<i>Working Cell Bank</i> Banque cellulaire de travail

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: ILLUSTRATION DES DIFFERENTES CATEGORIES DE VACCINS : VACCINS VIVANTS ATTENUES, VACCINS INACTIVES, VACCINS A TOXINES INACTIVEES, VACCINS SOUS-UNITAIRES (RECOMBINANTS), VACCINS A ADN, VACCINS A VECTEURS RECOMBINANTS (VECTEURS VIRAUX ET VECTEURS BACTERIENS)	13
FIGURE 2: REPARTITION DES ANTICORPS MONOCLONAUX COMMERCIALISES PAR PATHOLOGIE	16
FIGURE 3: ILLUSTRATION DE LA THERAPIE GENIQUE ¹²	17
FIGURE 4: MECANISME D'ACTION DE LA THERAPIE ANTISENS	18
FIGURE 5: ILLUSTRATION DE LA THERAPIE CELLULAIRE	19
FIGURE 6: ILLUSTRATION DES ETAPES DE CULTURE CELLULAIRE ET DE SELECTION LORS DE LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE	21
FIGURE 7: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA CONSTITUTION D'UN SYSTEME DE BANQUE CELLULAIRE LORS DE LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE	22
FIGURE 8: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ETAPE « <i>UPSTREAM</i> » LORS DE LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE ¹⁸	23
FIGURE 9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN BIOREACTEUR ¹⁸	23
FIGURE 10: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ETAPE « <i>DOWNSTREAM</i> » LORS DE LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE ¹⁵	24
FIGURE 11: EXEMPLES DE FORMES PHARMACEUTIQUES UTILISEES POUR DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	26
FIGURE 12: ESTIMATION DES VENTES PHARMACEUTIQUES MONDIALES ENTRE 2008 ET 2022 REPARTIES PAR CATEGORIES (MEDICAMENTS CONVENTIONNELS/MEDICAMENTS BIOTECHNOLOGIQUES) ²⁴	29
FIGURE 13: ESTIMATION DES VENTES PHARMACEUTIQUES MONDIALES ENTRE 2010 ET 2021, EN MILLIARDS DE DOLLARS ²⁶	32
FIGURE 14: ESTIMATION DE LA CROISSANCE DES VENTES PHARMACEUTIQUES MONDIALES ENTRE 2017 ET 2021 PAR REGION ²⁶	32
FIGURE 15: PLACE DES LIGNES DIRECTRICES ICH DANS LE PROCEDE DE FABRICATION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	38
FIGURE 16: ZONE CLIMATIQUE ET CONDITIONS DES ETUDES DE STABILITE DEFINIES PAR L'OMS ¹²²	76

LISTE DES TABLES

TABLE 1: LIGNES DIRECTRICES ICH RELATIVES A LA QUALITE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	37
TABLE 2: EXIGENCE D'UN CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE (CPP) LORS DE LA DEMANDE D'UNE AMM POUR UN PRODUIT BIOTECHNOLOGIQUE POUR LES PAYS DE L'ETUDE	59
TABLE 3: FACTEURS DEFINISSANT LA CATEGORIE DE DOSSIER D'AMM UTILISEE POUR L'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE POUR LES PAYS DE L'ETUDE	63
TABLE 4: DIFFERENCES ENTRE FORMAT CTD ET ACTD DU DOSSIER D'AMM	64
TABLE 5: DIFFERENCES ENTRE ICH CTD ET CTD INDIEN SUR LE CONTENU DU DOSSIER D'AMM - EXEMPLE DES INFORMATIONS GENERALES SUR LE PRINCIPE ACTIF -	65
TABLE 6: EXIGENCES D'UNE INSPECTION DES SITES DE PRODUCTION ET ADHERENCE AU PROCESSUS D'HARMONISATION PIC/S POUR LES PAYS DE L'ETUDE	69
TABLE 7: ETUDES DE STABILITE A REALISER SUR PRINCIPE ACTIF POUR LES PAYS DE L'ETUDE	74
TABLE 8: ETUDES DE STABILITE A REALISER SUR LE PRODUIT FINI POUR LES PAYS DE L'ETUDE	75
TABLE 9: RECONTROLES ANALYTIQUES ET ECHANTILLONS ET/OU DOCUMENTATION REQUIS POUR LES PAYS DE L'ETUDE	81
TABLE 10: LANGUES DU DOSSIER D'AMM REQUISES POUR LES PAYS DE L'ETUDE	85

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : EXEMPLE D'UN FORMAT DU DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LOCALE - ARGENTINE	
ANNEXE 2 : EXEMPLE D'UN DOCUMENT ADDITIONNEL: RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ARGENTINE	
ANNEXE 3 : EXEMPLE DE LA QUANTITE D'ECHANTILLON A FOURNIR POUR CONTROLES ANALYTIQUES - ARABIE SAOUDITE	

INTRODUCTION

Le marché des médicaments dans les pays émergents a connu une croissance constante au cours des dernières années. Des sociétés pharmaceutiques multinationales se sont implantées dans ces économies émergentes pour développer leurs entreprises et offrir un accès aux médicaments à leurs patients. Cette implantation a eu une influence sur l'évolution de la réglementation des produits pharmaceutiques de ces pays. Avec l'introduction des médicaments biologiques / biotechnologiques dans les réseaux d'importation, d'exportation et de distribution, il est essentiel pour chaque autorité de santé de garantir la conformité de ces nouveaux produits à des normes spécifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces évolutions offrent un fort potentiel commercial pour les industries pharmaceutiques et un accès plus rapide à des traitements de dernière technologie aux patients de ces régions.

En raison de l'expiration des brevets et de la forte concurrence dans le secteur, la stratégie adoptée par de nombreuses entreprises pharmaceutiques consiste aujourd'hui à soumettre en parallèle une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis, en Europe et dans certains de ces pays émergents sélectionnés stratégiquement. L'objectif est donc de préparer et consolider un dossier d'AMM adapté à la soumission dans chacun de ces pays.

Cependant, présentant des niveaux variés de ressources et d'expertise, chaque autorité de santé a renforcé sa législation en matière de santé sans harmonisation au niveau international, constituant ainsi de nouveaux défis pour les équipes réglementaires. En raison de l'absence d'harmonisation, l'intégration des exigences spécifiques de ces pays dans la stratégie globale d'enregistrement de nouveaux médicaments s'avère plus complexe, notamment pour les produits biologiques / biotechnologiques en raison des spécificités liées à cette catégorie de médicament.

Dans ce contexte, il convient donc de discuter des contraintes technico-réglementaires rencontrées par les départements réglementaires lors de l'enregistrement de médicaments biologiques / biotechnologiques dans ces pays. L'objet de cette thèse consiste à identifier les exigences spécifiques en matière de qualité pour l'obtention d'une AMM pour un nouveau médicament biologique / biotechnologique en se basant sur les réglementations et lignes directrices disponibles de ces pays.

PARTIE I : LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

En France, l'article L5121-1 du Code de la santé publique (CSP) définit le terme de médicament biologique¹. Il s'agit de :

« Tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

Article L5121-1 alinéa 14, du Code de la santé publique

L'alinéa 14 de l'article L5121-1, introduit par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007, par transposition de la directive européenne n° 2004/27 modifiant la directive n° 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, définit cette nouvelle catégorie de médicaments.² Les médicaments biologiques se distinguent des médicaments conventionnels, soit les médicaments dont les principes actifs sont des entités chimiques (les entités les plus représentées dans nos pharmacopées actuelles), par la source vivante de leur substance active, leur complexité structurale qui requiert des combinaisons de tests pour les caractériser et par la connaissance de leur procédé de fabrication complexe qui permet de s'assurer de la régularité de leur qualité lors de leur fabrication.

La définition de médicament biologique n'a été introduite en France dans le CSP qu'en 2007.² Cependant, l'utilisation d'organismes vivants pour extraire ou produire des substances thérapeutiques n'est pas récente. Ce qui est nouveau, c'est la manipulation du patrimoine génétique de ces organismes par des techniques du génie génétique et le recours à des procédés biotechnologiques pour produire ces nouvelles substances actives à l'échelle industrielle. A l'heure actuelle, la majorité des médicaments biologiques sont des protéines recombinantes, c'est-à-dire des protéines produites par des cellules dont le matériel génétique a été modifié.

Que signifie réellement le terme de « médicament biologique » ? Quelles catégories de médicaments regroupe-t-il ? En quoi ces médicaments diffèrent-ils des médicaments chimiques ? Quelle est leur part dans l'offre thérapeutique actuelle ? L'objet de cette partie I est de présenter le concept de médicament biologique autour de trois axes : historique, scientifique et économique.

1.1 Médicament biologique : aspect historique

1.1.1 Les vaccins

Historiquement, le vaccin constitue la première méthode thérapeutique ou préventive faisant appel à un actif d'origine biologique. L'histoire des médicaments biologiques débute à la fin du XVIII^{ème} siècle. Le 14 mai 1796, le médecin britannique Edward Jenner inocule à James Phipps, un jeune garçon de huit ans, le contenu des vésicules de vaccine, virus responsable de la variole chez les bovidés. Le but de cette injection est d'immuniser le jeune garçon contre la variole. C'est le premier jalon de la vaccination. À partir de 1885, sur la base de ces travaux, Louis Pasteur établit le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation. Il s'agit d'induire une réponse immunitaire de l'organisme en introduisant des agents pathogènes entiers (virus, bactéries), leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou leur sécrétion (toxines) induisant la production d'anticorps contre l'agent immunogène (antigène). Il réalise les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme. À cette époque, les premiers vaccins sont préparés à partir d'antigènes naturels et déjà présents dans l'environnement, tels que certains virus dont la pathogénicité est atténuée pour ne conserver que leur potentiel immunogène. Depuis ces premiers vaccins, plusieurs catégories de vaccins ont été mises au point en fonction des progrès scientifiques.³ Ces différentes catégories de vaccins sont les suivantes :⁴

- **Les vaccins vivants atténués** : les vaccins vivants atténués contiennent des agents pathogènes vivants, généralement des virus, qui ont été affaiblis en laboratoire afin qu'ils n'induisent pas la maladie lors de leur injection. Ceux-ci provoquent des réponses immunitaires avec la production d'anticorps qui confèrent une immunité à vie avec souvent seulement une ou deux doses. Les virus sont souvent atténués par une méthode de croissance dans des cellules dans lesquelles ils se reproduisent mal. Cet environnement hostile affaiblit leur virulence. Par exemple, les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la varicelle sont fabriqués selon cette méthode. Cependant, l'utilisation de vaccins vivants atténués présente quelques contraintes. D'une part, tout le monde ne peut pas recevoir en toute sécurité des vaccins vivants atténués. Les personnes qui ont un système immunitaire affaibli, parce qu'elles ont subi une chimiothérapie ou sont atteintes du virus d'immunodéficience humaine (VIH) par exemple, ne peuvent pas recevoir des vaccins vivants, car la réversion des virus dans leurs formes pathogènes est un risque à considérer lors de l'utilisation de cette catégorie de vaccins. Une autre limite correspond aux contraintes de conservation de ces vaccins. En effet, afin de conserver leur activité, ces vaccins doivent être réfrigérés. Ainsi si le vaccin doit être expédié dans un pays en développement où la réfrigération n'est pas généralisée, un vaccin vivant peut ne pas être le meilleur choix.

- **Les vaccins inactivés** : la production de vaccins inactivés consiste à tuer l'agent pathogène par l'action de produits chimiques (par exemple des agents alkylants et du formaldéhyde), de la chaleur ou des radiations. De tels vaccins sont plus stables et plus sûrs que les vaccins vivants atténués, car le risque de réversion du virus dans sa forme pathogène est éliminé. Dans le vaccin sont seulement présents les antigènes responsables de la réaction immunitaire. L'avantage des vaccins inactivés est qu'ils ne nécessitent pas de réfrigération, car le virus n'est plus vivant. Ils peuvent être facilement stockés et transportés sous forme lyophilisée, ce qui les rend accessibles aux populations des pays en développement. Cependant, la plupart des vaccins inactivés stimulent une réponse plus faible du système immunitaire que les vaccins vivants atténués. Plusieurs doses ou des injections de rappel sont donc nécessaires, pour maintenir l'immunité d'une personne. Cela pourrait être un inconvénient dans les régions où les populations n'ont pas régulièrement accès aux soins de santé et ne peuvent pas recevoir des injections de rappel à temps. Parmi les vaccins produits à partir d'agents infectieux inactivés, on compte notamment les vaccins du choléra, de la peste ou de l'hépatite A.
- **Les vaccins produits à partir de toxines inactivées** : ces vaccins sont utilisés lorsqu'une toxine bactérienne est la principale cause de maladie. Les toxines peuvent être inactivées par traitement avec du formol, une solution de formaldéhyde et de l'eau stérilisée. La toxine inactivée est alors nommée « anatoxine ». Lorsque le système immunitaire reçoit un vaccin contenant une anatoxine, il produit des anticorps qui bloquent l'action de la toxine. Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos sont des exemples de vaccins à toxines inactivées.
- **Les vaccins sous-unitaires** : les vaccins sous-unitaires contiennent seulement une partie du ou des antigènes responsables de la réaction immunitaire. Dans certains cas, ces vaccins utilisent les épitopes. Les épitopes correspondent à la partie spécifique de l'antigène à laquelle se fixent les anticorps. Une fois que le ou les antigènes responsables de la réaction immunitaire ont été identifiés, la fabrication des vaccins sous-unitaires est réalisée suivant deux façons :
 - la culture de l'agent pathogène en laboratoire puis la dissociation des antigènes d'intérêt par des produits chimiques et leur recueil. On parle alors de vaccins sous-unitaires traditionnels.
 - La fabrication des antigènes en utilisant la technologie de l'ADNⁱ recombinant. L'ADN recombinant est un ADN créé en laboratoire composé de séquences nucléotidiques provenant de plusieurs sources créant ainsi des séquences qui n'existent pas naturellement dans le patrimoine des organismes vivants. Les vaccins produits de cette manière sont appelés « vaccins sous-unitaires recombinants ». L'antigène est produit grâce à l'insertion du gène codant dans une cellule hôte (bactérie, levure ou cellule animale). L'hôte va permettre la production d'antigènes à grande échelle. Un vaccin

ⁱ Acide DésoxyriboNucléique

sous-unitaire recombinant a été préparé pour le virus de l'hépatite B. Les gènes qui codent pour des antigènes importants de l'hépatite B ont été insérés dans l'ADN de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. La levure a ensuite produit les antigènes que les scientifiques ont collectés et purifiés pour être utilisés dans le vaccin.

- **Les vaccins à ADN** : toujours au stade expérimental, ces vaccins ne contiennent que l'essentiel : le gène codant pour l'antigène responsable de la réponse immunitaire. En effet, des recherches ont mis en évidence que lorsque de l'ADN est introduit dans l'organisme, certaines cellules intègrent cet ADN. L'ADN, s'il contient le gène codant pour l'antigène, permet alors à ces cellules de produire l'antigène. Les cellules sécrètent ces antigènes et les affichent sur leurs surfaces. Les cellules même du corps deviennent des vaccins, car elles affichent à leur surface les antigènes nécessaires pour stimuler le système immunitaire. Les vaccins à ADN qui sont actuellement testés chez l'homme comprennent ceux contre les virus responsables de la grippe et de l'herpès.
- **Les vaccins à vecteur recombinant** : les vaccins à vecteur recombinant sont des vaccins expérimentaux similaires aux vaccins à ADN. Ces vaccins utilisent des vecteurs, bactéries ou virus, dont le patrimoine génétique a été modifié, pour introduire de l'ADN dans les cellules de l'organisme. Les virus s'accrochent aux cellules et y injectent leur matériel génétique. Ce processus naturel est utilisé en insérant un gène d'intérêt, gène codant pour un antigène, dans des virus inoffensifs ou atténués. Les bactéries atténuées peuvent également être utilisées comme vecteurs. Dans ce cas, le matériel génétique inséré amène les bactéries à afficher les antigènes d'autres agents pathogènes à leur surface. La bactérie inoffensive imite l'agent pathogène, provoquant ainsi une réponse immunitaire.

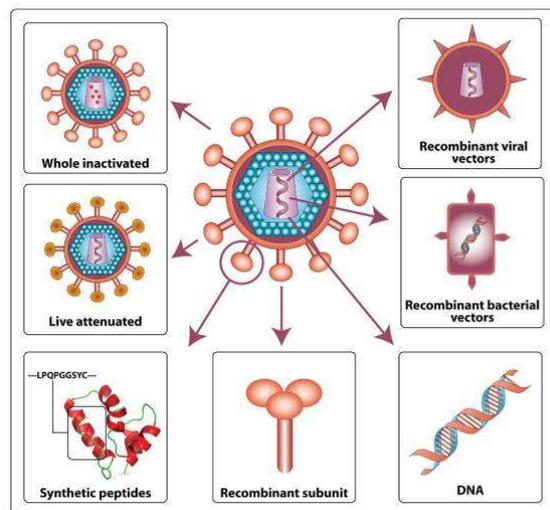


Figure 1: illustration des différentes catégories de vaccins : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés, vaccins à toxines inactivées, vaccins sous-unitaires (recombinants), vaccins à ADN, vaccins à vecteurs recombinants (vecteurs viraux et vecteurs bactériens)⁵

1.1.2 Les protéines thérapeutiques

Les premiers traitements médicaux à base de protéines, dites alors d'extraction, car prélevées dans des tissus et organes et ré-administrées à des patients, datent des années 1920. On citera la pionnière, l'insuline pour les diabétiques, initialement extraite de pancréas de bœuf et de porc.

À partir des années 60-70, on commence à percer les secrets de la transmission de l'information génétique qui est contenue dans l'ADN, on parle de patrimoine génétique. La découverte de la structure en double hélice de l'ADN par James Watson et Francis Crick (prix Nobel 1962), suivie du décryptage du code génétique véhiculé par les gènes par Marshall Warren Nirenberg, Robert William Holley et Har Gobind Khorana (prix Nobel 1968) va permettre la compréhension de la transmission de l'information contenue dans cet ADN.

Dans les années 1980, à l'heure des premiers succès et de la prise de conscience de son potentiel dans de nombreux domaines, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) introduit la notion de biotechnologie par « la mise en œuvre de matériel biologique pour une production de biens et services ». Cette définition devient en 2005 :

Biotechnologie : « application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services. »⁶

Profitant de l'avènement de cette nouvelle science, l'industrie pharmaceutique entre naturellement dans l'air de la biotechnologie. On parle de biotechnologie rouge ou biotechnologie médicale. Ces techniques consistent à utiliser les capacités naturelles des cellules des êtres vivants à se multiplier, permettant la mise au point des procédés de production biologique à l'échelle industrielle, et la manipulation du patrimoine génétique (génie génétique) pour concevoir de nouveaux produits thérapeutiques. On parle alors de médicaments biotechnologiques ou médicaments dérivés de l'ADN. Ces techniques ont contribué à l'essor des protéines thérapeutiques (hormones, facteurs de croissance, cytokines, anticorps monoclonaux). En produisant des protéines thérapeutiques d'abord par des micro-organismes, puis par des lignées cellulaires spécialement mises au point par génie génétique, l'industrie a développé des produits présentant une grande spécificité d'action et une qualité optimisée qui a permis de s'affranchir progressivement des matières premières biologiques d'origine animale.³ Cela a notamment été le cas pour l'insuline. Le séquençage du gène humain et son premier clonage (production de plusieurs entités identiques) ont été réalisés pour la première fois en 1978. En 1982, la première insuline humaine apparaît sur le marché. Contrairement aux premières insulines extraites de pancréas animaux, ce procédé permet d'obtenir une réplique physiologique de l'insuline naturelle humaine. A ce jour, la majorité des insulines commercialisées sont produites par génie génétique.

De plus, la structure de certaines a été modifiée par rapport à la structure humaine afin de modifier leur délai d'action : les analogues rapides (1997) et les analogues lents (2003).⁷

Les avancées scientifiques dans le domaine de la biotechnologie ont permis d'améliorer les procédés de fabrication. L'industrie pharmaceutique continue de développer des médicaments biologiques de plus en plus sophistiqués comme les anticorps monoclonaux qui, de par leur conception, ciblent des mécanismes pathologiques extrêmement précis dans l'organisme malade.⁸

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Les anticorps sont des glycoprotéines globulaires produites naturellement par les lymphocytes B activés ou plasmocytes, cellules appartenant au système immunitaire, capable de se fixer à un antigène. L'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique a constitué une avancée majeure d'un point de vue clinique, par l'utilisation détournée et optimisée des mécanismes naturels de défense immunitaire.⁸

En 1975, Kohler et Milstein inventent la technique de l'hybridome en fusionnant une cellule de lymphocyte B, productrice d'anticorps, et une cellule de myélome, cellule cancéreuse immortelle et capable de se reproduire plus rapidement que les cellules normales. Cette fusion permet ainsi d'obtenir des anticorps en grande quantité. La technique de l'hybridome va permettre la mise au point des premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques.

À partir des années 80, les anticorps monoclonaux sont peu à peu humanisés afin de diminuer le risque de réaction immunitaire provoqué par l'origine murine des premiers anticorps monoclonaux. Pour ce faire, on utilise la technique de l'hybridome avec des plasmocytes humains que l'on fusionne avec des cellules de myélome d'autres espèces et/ou humaines ou avec des cellules que l'on immortalise à l'aide du virus d'Epstein-Barr. Ainsi, en 1986, le premier anticorps monoclonal thérapeutique est mis sur le marché, le Muromonab, un anticorps chimère souris/homme anti-CD3 indiqué dans la prévention des rejets de greffe aigus.

À partir des années 90, les premiers anticorps monoclonaux humains (fully human), produits par des techniques du génie générique telles que la technique de transgénèse, apparaissent. Cette méthode repose sur l'identification et l'extraction de gènes d'intérêts, soit les gènes humains codant pour toute ou une partie de la structure des anticorps, et à les insérer dans le patrimoine génétique d'un organisme hôte.

Reconnaissables à leur suffixe en « — mab », les anticorps monoclonaux sont aujourd'hui largement utilisés pour traiter diverses pathologies, telles que les cancers, les maladies inflammatoires ou auto-immunes et les maladies infectieuses comme illustré à la Figure 2.

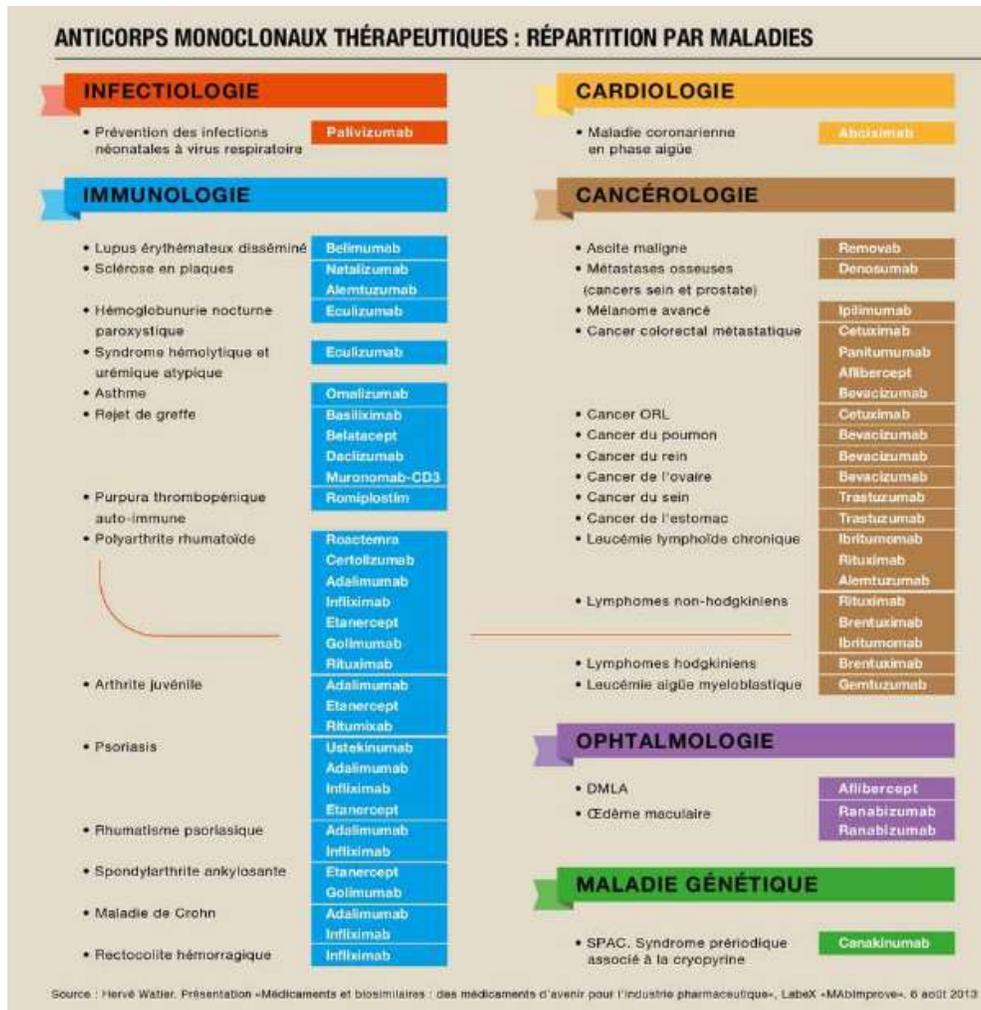


Figure 2: répartition des anticorps monoclonaux commercialisés par pathologie⁹

Grâce aux avancées scientifiques, il est possible à l'heure actuelle de concevoir des anticorps bispécifiques (capable de fixer deux cibles différentes) ou de combiner des anticorps avec des composés chimiques par le biais d'un agent de liaison permettant ainsi d'allier la spécificité de fixation des anticorps avec l'activité cytotoxique d'une entité chimique ou de radio-isotope, les anticorps conjugués. On peut citer pour exemple le brentuximab, développé dans le traitement des lymphomes de Hodgkin. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la protéine CD30 (protéine largement exprimée par les cellules de ce lymphome), qui est couplé à un agent antimitotique (monométhyle auristatine E).

1.1.3 Les médicaments de thérapie innovante (ATMP)

Les médicaments de thérapie innovante (ATMP pour *Advanced Therapeutic Medicine Product en anglais*) sont des médicaments à usage humain basés sur des gènes, des tissus ou des cellules. On retrouve parmi les ATMP, la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire.¹⁰

La thérapie génique

À partir des années 1990, l'identification des gènes responsables de maladies a ouvert la voie aux premiers essais de thérapie génique. Le principe de la thérapie génique repose sur l'utilisation d'acides nucléiques, ADN ou ARN, afin de modifier le patrimoine génétique des cellules du patient pour traiter une pathologie donnée. L'objectif est de remplacer ou de bloquer l'expression du gène défaillant responsable de la pathologie. Pour ce faire, on construit un gène à action thérapeutique, dénommé transgène. Ce gène est ensuite inséré, *ex vivo* ou *in vivo*, dans les cellules du patient grâce à un vecteur, généralement viral, dont on utilise les capacités naturelles à transférer un gène et à le faire exprimer dans une cellule hôte. Les cellules du patient modifiées, celles-ci vont alors proliférer et permettre de soigner le patient.

Encore au stade expérimental, de nombreux essais cliniques de thérapie génique sont en cours à ce jour. Ces études sont notamment réalisées en cancérologie, dans le domaine cardiovasculaire et dans celui des maladies monogéniques, soit des pathologies causées par la déficience ou l'absence d'un seul gène telles que l'hémophilie ou la bêta-thalassémie.^{11, 12}

En Europe, le premier médicament de thérapie génique a été approuvé en 2012. Il s'agit du Glybera, indiqué en cas de déficit familial en lipoprotéine lipase. Après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cinq ans, la société Unique, qui le commercialisait, n'a pas souhaité renouveler celle-ci. Cette décision est intervenue notamment en raison de l'absence de demande et du coût élevé de ce traitement (1 million de dollars). Au cours des cinq ans, une seule patiente a été traitée.¹³

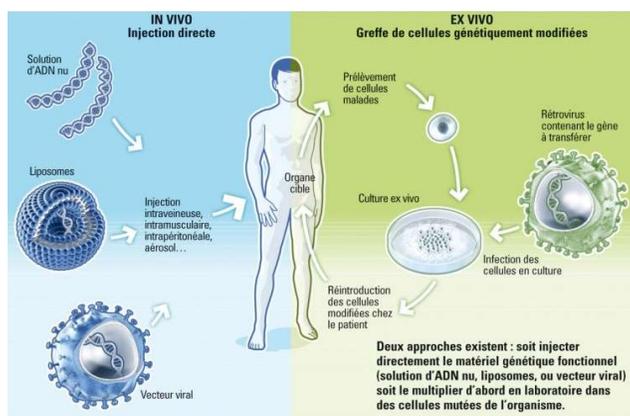


Figure 3: illustration de la thérapie génique¹²

Toujours dans le domaine de la thérapie génique, en 2006, le prix Nobel de Physiologie et de médecine est attribué aux Américains Andrew Fire et Craig Mello pour leur découverte sur le mécanisme de régulation de l'expression des gènes par des brins dénommés ARN interférents. Les ARN interférents sont des ARN simple ou double brins qui interagissent spécifiquement avec l'ARN messager (ARNm). La liaison de ces ARN interférents entraîne la dégradation de l'ARNm et bloque donc la traduction de

la protéine correspondante. Très spécifique, l'ARN interférents s'est rapidement révélé un outil de choix pour atteindre sélectivement l'expression pathologique d'un gène. On parle de thérapie antisens. Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours pour le traitement de cancers, de pathologies du système nerveux central, de la maladie de Huntington, de la maladie d'Alzheimer, mais aussi de l'arthrite rhumatoïde, de l'ostéoporose, de l'asthme et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).³

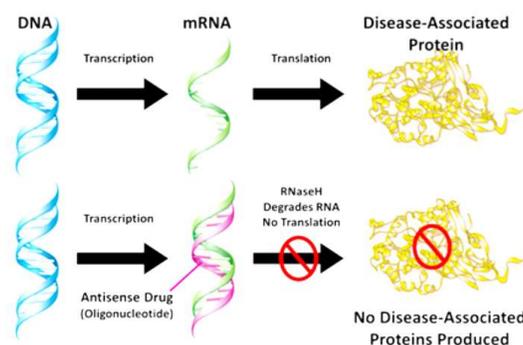


Figure 4: mécanisme d'action de la thérapie antisens¹⁴

La thérapie cellulaire et tissulaire

La médecine régénérative vise à restaurer des tissus ou une activité fonctionnelle en remplaçant des cellules déficientes ou en reconstituant des organes détruits. Pour ce faire, elle fait appel à la thérapie cellulaire, transplantation de cellules pour développer de nouveaux tissus, ou l'ingénierie tissulaire, implantation de substituts biologiques conçus *in vitro*.

La thérapie cellulaire consiste à injecter au patient des cellules souches afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Ces cellules peuvent provenir du patient lui-même (autologue) ou d'un donneur compatible (hétérologue). Ces cellules souches, présentes naturellement dans l'organisme, possèdent les propriétés de s'auto-renouveler indéfiniment et de pouvoir se différencier en différents types cellulaires.

Plusieurs sortes de cellules souches sont utilisées pour obtenir des cellules différenciées et adaptées à la thérapie cellulaire: les cellules souches pluripotentes, capables de donner tout type cellulaire, et les cellules souches multipotentes, capables de se différencier en un nombre limité de types de cellules. Après leur prélèvement, ces cellules sont sélectionnées, puis modifiées et/ou traitées *in vitro* avant d'être réinjectées chez le patient. Chaque type cellulaire est obtenu grâce à un mélange spécifique de facteurs de croissance. Les mécanismes menant à la différenciation des cellules souches en cellules de la rétine

ou de la peau ont été élucidés. Pour certains types cellulaires, comme les cellules musculaires squelettiques, le mécanisme n'a pas encore été élucidé.

Les principaux types de cellules actuellement utilisables à des fins thérapeutiques sont les cellules souches hématopoïétiques pour la greffe de la moelle osseuse indiquée notamment dans le traitement des leucémies depuis plusieurs années, les cellules mésenchymateuses qui peuvent donner naissance à des cellules cartilagineuses (chondrocytes) ou osseuses (ostéoblastes) par exemple, ou les cellules épidermiques pour le traitement des grands brûlés. A l'heure actuelle, de nombreuses études sur la thérapie cellulaire sont en cours de développement et pourrait permettre d'apporter de véritables solutions thérapeutiques dans de nombreux domaines dont notamment celui des maladies neurodégénératives si les chercheurs parviennent à produire à élucider le mécanisme de différenciation de différents types de neurones.¹⁵

La thérapie tissulaire repose sur l'alliance des compétences en ingénierie et en médecine pour le développement de substituts biologiques afin de restaurer, maintenir ou améliorer le fonctionnement de tissus. L'ingénierie tissulaire employant très souvent les cellules comme matériel de base, recoupe de fait les applications des thérapies cellulaires. Des exemples de traitements faisant appel à l'ingénierie tissulaire sont les tissus non vivants traités, par exemple les valves cardiaques, les tissus issus du patient lui-même ou d'un autre patient (transplantation), la reconstruction d'organes *ex vivo* avec des biomatériaux. Parmi les applications courantes, on peut citer la greffe de cornée.

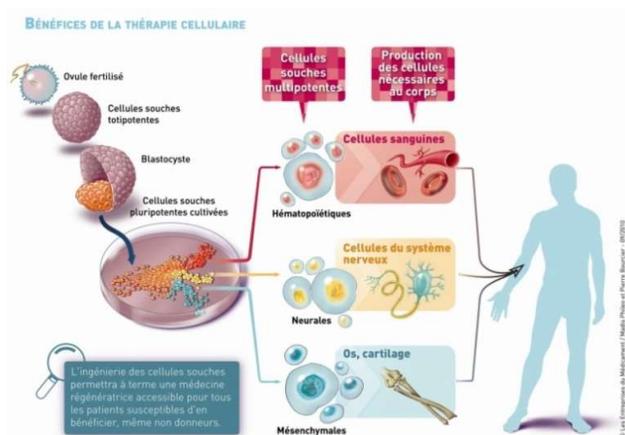


Figure 5: Illustration de la thérapie cellulaire¹⁶

1.2 Médicament biologique: aspect scientifique et technique

La majorité des médicaments biologiques actuellement disponibles sont des protéines recombinantes. Par conséquent, dans cette partie sera développée la production de médicament biologique par la technologie de l'ADN recombinant.^{17, 18, 19}

1.2.1 Fabrication d'un médicament biologique

Le procédé de fabrication d'un médicament biologique débute par le développement d'une lignée cellulaire spécifique suivi de la production à proprement dite. Cette production peut être divisée en deux grandes étapes, les étapes « *upstream* » et « *downstream* ». L'étape « *upstream* » correspond au processus de biosynthèse qui permet la production de la substance active en grande quantité. L'étape « *downstream* » fait référence à la purification de la substance active. Enfin, la fabrication se finalise par la formulation du principe actif et son conditionnement afin d'obtenir un produit fini.

1.2.1.1 Le développement d'une lignée cellulaire

Le développement d'une lignée cellulaire fait appel au génie génétique. Le génie génétique définit l'ensemble des techniques qui consiste à enlever, modifier ou ajouter des gènes au patrimoine génétique d'un organisme. En modifiant son patrimoine génétique (ADN ou ARN), l'organisme devient capable de produire la protéine d'intérêt. L'étape de développement d'une lignée cellulaire consiste donc à isoler et transférer un gène d'intérêt dans un organisme, que l'on nomme alors cellule hôte. On utilise alors la capacité acquise de la cellule hôte à synthétiser la protéine d'intérêt. On parle de système d'expression.

► Identification du gène d'intérêt et transfert dans un vecteur

Dans un premier temps, le gène d'intérêt est isolé et inséré dans un vecteur. Les vecteurs sont des molécules d'ADN dans lesquelles on introduit *in vitro* de l'ADN étranger et que l'on utilise ensuite pour faire intégrer le gène d'intérêt dans une cellule hôte. Le vecteur a la capacité de transférer un gène et de le faire exprimer dans une cellule hôte. L'introduction du gène dans un vecteur, généralement un plasmide ou un ADN viral, est réalisée grâce à l'utilisation d'enzymes: une enzyme de restriction, qui va couper l'ADN du vecteur au niveau d'une séquence de nucléotides caractéristique (site de restriction), et l'ADN-ligase qui va lier le gène d'intérêt avec l'ADN du vecteur. Le vecteur obtenu est alors dénommé vecteur recombinant. Selon le type de cellule hôte, on désigne cette étape transformation, dans le cas de cellule hôte procaryote, ou transfection le cas de transfert dans une cellule de mammifère. La cellule hôte ayant intégré le vecteur recombinant, est alors dénommée cellule recombinante.

Le choix de la cellule hôte repose sur la nature et la complexité structurale de la protéine d'intérêt. Dans le cas de protéines complexes nécessitant des modifications post-traductionnelles, par exemple les anticorps monoclonaux, on utilisera préférentiellement des cellules de mammifères. En revanche, si la protéine présente une structure simple, par exemple l'insuline, le choix se portera sur des bactéries pour leur faible cout et leur bon rendement.

► Culture cellulaire et sélection

Les cellules sont ensuite mises en culture afin qu'elles se multiplient. Afin d'éliminer les cellules n'ayant pas intégré le vecteur et donc le gène d'intérêt, on procèdera à une étape de sélection. Pour ce faire, on utilise un milieu de culture sélectif dans lequel seules les cellules recombinantes se multiplient, on parle de clones recombinants. On peut par exemple utiliser un antibiotique pour les cellules hôtes bactériennes. En plus du gène d'intérêt, le vecteur contient un gène de résistance à un antibiotique, caractéristique qu'il va conférer à la cellule recombinante.

Les cellules recombinantes restantes sont ensuite analysées afin de ne sélectionner que celles au meilleur taux de croissance et de viabilité pour la constitution d'une banque cellulaire.

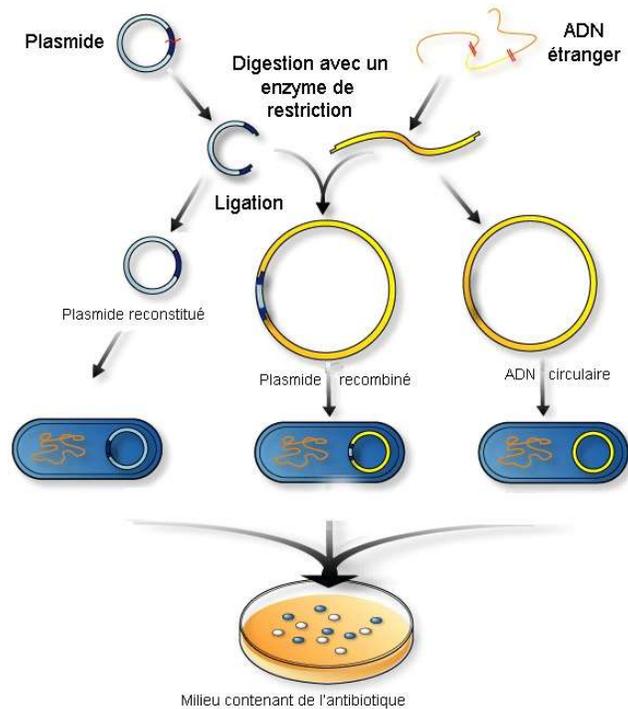


Figure 6: Illustration des étapes de culture cellulaire et de sélection lors de la fabrication d'un médicament biologique²⁰

► Constitution d'un système de banque cellulaire

Après sélection de la meilleure cellule recombinante, un système de banque cellulaire est constitué afin d'assurer la pérennité du système d'expression mis au point. Le système de banque cellulaire comprend deux niveaux:

La banque cellulaire maîtresse ou *Master Cell Bank* (MCB) en anglais. La MCB est préparée à partir de la lignée cellulaire nouvellement construite. Après une phase de multiplication, dénommée amplification, les cellules sont réparties en fractions aliquotes dans des ampoules et cryo-conservées à -180°C , sous azote liquide. Ces ampoules ne sont pas utilisées directement pour ensemercer un lot de production.

La banque cellulaire de travail ou *Working Cell Bank* (WCB) en anglais. La WCB est préparée à partir d'une ampoule de la MCB décongelée. Après une phase de multiplication, dénommée amplification, les cellules sont réparties en fractions aliquotes dans des ampoules et cryo-conservées à -180°C , sous azote liquide. Chaque lot de production est conçu à partir d'une ampoule de WCB. Lorsque la WCB est épuisée, les étapes sont répétées à partir d'un nouvel échantillon de MCB. Le système de banques cellulaires permet d'assurer la reproductibilité du procédé de fabrication, car chaque lot de production est issu de la même cellule recombinante.

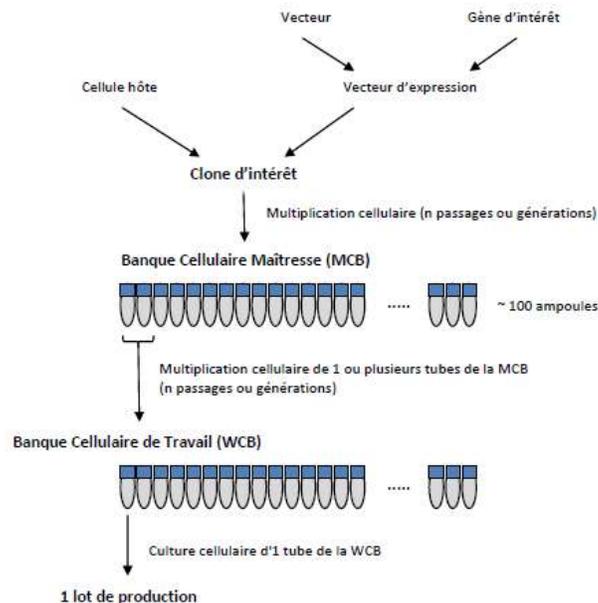


Figure 7: Représentation schématique de la constitution d'un système de banque cellulaire lors de la fabrication d'un médicament biologique

1.2.1.2 *Upstream process* - Biosynthèse

L'étape *upstream* commence lorsqu'une ampoule de WCB est décongelée et que les cellules sont mises en culture afin d'initier la biosynthèse d'un lot de produit. Afin que les cellules puissent se multiplier, leur milieu de culture doit être composé d'éléments nutritifs tels que des acides aminés, des vitamines, des oligo-éléments, des sels organiques et des lipides. S'en suit une étape d'expansion cellulaire ou « *upstream process* ». Il s'agit d'amplifier la culture cellulaire par des passages successifs dans des récipients, les bioréacteurs, de tailles de plus en plus importantes.

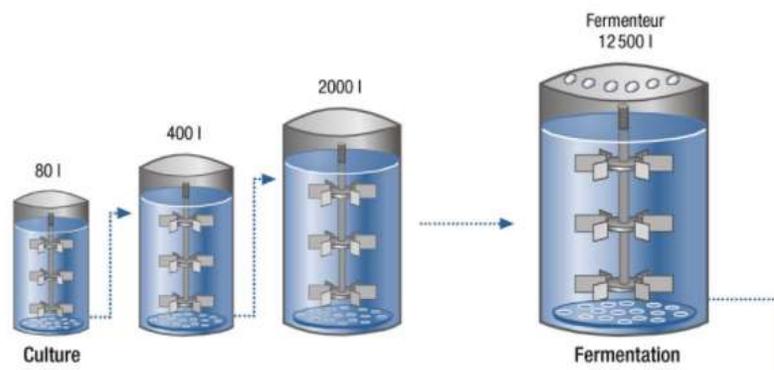


Figure 8: Représentation schématique de l'étape « *upstream* » lors de la fabrication d'un médicament biologique¹⁸

Une fois la concentration cellulaire optimale obtenue, la culture est placée dans un bioréacteur de taille industrielle. Ces bioréacteurs, également nommés fermenteurs, sont de grandes enceintes en inox, dotées d'une capacité de volume pouvant atteindre 20 000 litres. Ils permettent la culture d'organismes vivants à grande échelle tout en contrôlant les conditions physico-chimiques (oxygène, température, pH) par des sondes de mesure et dispositifs d'échantillonnage pour réaliser des contrôles divers lors de la production (concentration en nutriments, biomasse...).

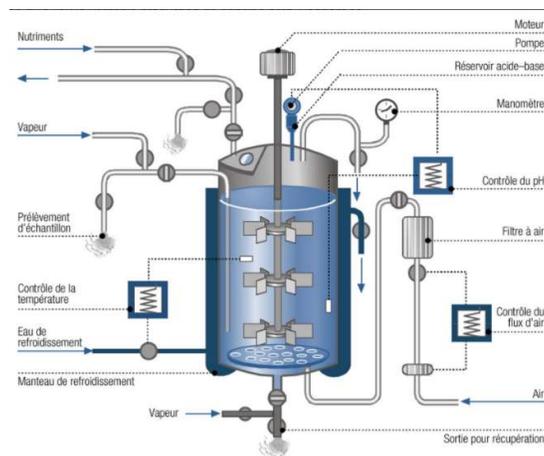


Figure 9: Représentation schématique d'un bioréacteur¹⁸

Il existe trois modes de culture dans les bioréacteurs :

- le *batch* ou culture discontinue. Le bioréacteur n'est pas alimenté en continu en substrats lors de la production. Les nutriments sont seulement introduits au début de la culture,
- le *fed-batch* ou culture semi-continue. Le bioréacteur est alimenté en semi-continu par ajout de nutriments à certains intervalles, sans soutirage du milieu,
- la perfusion ou culture continue : la culture cellulaire est assurée par un ajout constant de nutriments et par une élimination parallèle d'une partie des cellules, des déchets et des produits formés.

A noter qu'il existe également des bioréacteurs à usage unique. L'usage de ceux-ci permet d'éviter des contraintes comme la stérilisation et la validation du nettoyage.

1.2.1.3 *Downstream process* - extraction, purification

Dans le bioréacteur, la protéine recombinante se trouve dans un environnement complexe. Une fois l'étape d'expansion cellulaire terminée, l'objectif est d'isoler la protéine d'intérêt des contaminants et des impuretés (débris cellulaires, ADN, protéines de la cellule hôte ...) tout en s'assurant de conserver la structure et donc son activité. Cette étape a donc pour objectif de réaliser la séparation et la purification complètes afin que le produit réponde aux exigences de pureté et de qualité attendues pour son usage.

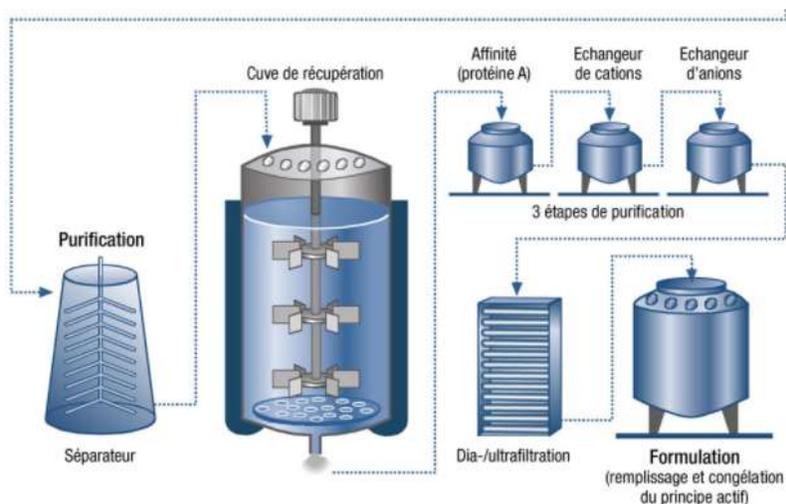


Figure 10: Représentation schématique de l'étape « *downstream* » lors de la fabrication d'un médicament biologique¹⁵

► Extraction ou clarification primaire

La clarification primaire est la première étape durant laquelle la protéine d'intérêt est séparée des principales impuretés. En fonction du type d'expression cellulaire, différentes techniques sont appliquées à cette clarification primaire.

- Dans le cas de système d'expression intracellulaire, la protéine se trouve à l'intérieur de la cellule. Dans un premier temps, le milieu de culture est éliminé. Les cellules sont ensuite lysées, par méthodes enzymatiques, chimiques ou physiques, afin de libérer la protéine. La protéine se retrouve alors dans un mélange constitué de débris cellulaires et du reste du contenu intracellulaire.
- Dans le cas d'un système d'expression extracellulaire, la protéine est sécrétée à l'extérieur de la cellule dans le milieu de culture. Les cellules et le milieu de culture sont donc éliminés et la protéine est recueillie.

La protéine se retrouve mélangée à de nombreux éléments indésirables tels que des restes de membrane, des organites, des débris cellulaires ou d'autres protéines. L'isolation de la protéine s'effectue ensuite par des filtrations ou centrifugations.

► Purification et polissage

Une des premières étapes de purification consiste à réaliser une chromatographie d'affinité. Il s'agit d'isoler spécifiquement la protéine d'intérêt par rétention de celle-ci sur un support (colonne chromatographique dont la phase stationnaire est à base de protéine A). Le taux de purification atteint est généralement de l'ordre de 90 %.

Plusieurs étapes de chromatographies et filtration sont ensuite nécessaires afin d'augmenter le taux de pureté. Les principales méthodes utilisées sont les chromatographies échangeuses d'ions et d'interaction hydrophobe. La dernière purification est appelée « *polishing* » ou étape de polissage. Cette dernière, généralement de type hydrophobe, sert à éliminer des impuretés à l'état de traces, dont des substances apparentées à la protéine d'intérêt (polymères, fragments et autres formes mal repliées).

Au cours de la purification, la solution contenant le produit est également soumise à une inactivation virale. De par leur nature et leurs origines, les produits biotechnologiques sont plus facilement sujets à des contaminations virales. Il faut donc s'assurer que le procédé de fabrication élimine ce risque. L'étape « *downstream* » se finalise donc par une filtration virale (0,2 µm de diamètre) et une filtration stérilisante.

1.2.1.4 Formulation pharmaceutique

La formulation pharmaceutique ou galénique est l'étape de la fabrication qui transforme une substance active en un produit fini. Le produit fini consiste en une formulation de la substance active et de ces excipients (ingrédients inactifs) et du conditionnement et/ou système d'administration (blister, bouteille, inhalateur, flacon, seringue pré-remplie...).

Il s'agit d'une étape critique dans la fabrication de médicament biologique. Le choix des excipients est très important, ils ne doivent pas être incompatibles avec la substance active sous peine de dénaturer sa structure et d'engendrer une perte de son activité thérapeutique ou de voir apparaître des effets indésirables chez le patient. Leur rôle est d'assurer une bonne solubilisation de la protéine afin d'éviter les agrégats et de garantir la stabilité du produit jusqu'à son administration chez le patient.

Dans la majorité des cas, il est impossible d'administrer des médicaments biologiques par voie orale, car ceux-ci ne résistent pas à l'action des différentes enzymes présentes dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, les formes galéniques les plus utilisées sont les préparations lyophilisées, pour les molécules qui le supportent, ou les préparations pour une administration par voie injectable (flacon, ampoule, seringue, auto-injecteur). En fin de production, le produit final est filtré sur un filtre stérilisant et conditionné dans des conditionnements stériles selon un procédé aseptique.

Les étapes subséquentes d'étiquetage et d'emballage représentent les étapes finales de la fabrication du médicament.



Figure 11: exemples de formes pharmaceutiques utilisées pour des médicaments biologiques²¹

1.2.2 Spécificités des médicaments biologiques

1.2.2.1 Une source vivante

Contrairement à l'utilisation de réactifs lors de la synthèse de molécules chimiques, les médicaments biologiques sont produits à partir d'organismes vivants. Pour que ces cellules produisent la molécule d'intérêt, elles doivent être maintenues en vie et dans des conditions de croissance optimale. Ainsi, la production de médicaments biologiques est effectuée sous contrôle rigoureux des milieux de culture, des conditions environnementales et des risques de contamination par d'autres micro-organismes. Le moindre changement, même subtil, peut avoir un impact majeur sur le produit biologique obtenu.

Par exemple, lorsque des cellules *E. coli* sont privées de méthionine et/ou de leucine lors de leur croissance, les cellules synthétiseront de la norleucine et l'incorporeront à la position de l'acide aminé normalement occupée par la méthionine et/ou la leucine. Il en résulte la production d'un analogue de la protéine difficilement séparable du produit voulu par les méthodes de séparation. De plus, ce changement d'acides aminés (la structure primaire) a un impact sur la protéine produite (structure secondaire, tertiaire et quaternaire) et il peut en résulter une réduction de l'activité du médicament biologique, voir l'apparition d'effets indésirables liés à l'activité de ces analogues.²²

1.2.2.2 Une structure complexe

Les molécules biologiques sont des entités de plus grandes tailles que les molécules chimiques. A titre d'exemple, une molécule chimique d'aspirine compte 21 atomes, une « petite » protéine comme une hormone de croissance en compte près de 132 et une « grosse » protéine, comme un anticorps monoclonal, près de 20 000.ⁱⁱ

L'activité d'une molécule biologique est liée à sa structure multidimensionnelle. Cette structure est conditionnée par sa composition en acides aminés, soit sa structure primaire qui conditionne les structures secondaires, tertiaires et quaternaires, et les activités post-traductionnelles telles que la glycosylation, au sein de la cellule qui la produit. Ces éléments structuraux complexes sont les points clés de l'activité biologique (efficacité clinique), de la bio-distribution (pharmacocinétique), et du profil immunologique (sécurité) du médicament biologique.

Par conséquent, alors que les entités chimiques peuvent être analysées et identifiées précisément, les médicaments biologiques sont difficilement caractérisables. Il est donc nécessaire de combiner des tests

ⁱⁱ La formule brute de l'alirocumab (anticorps) est $C_{6472}H_{9996}N_{1736}O_{2032}S_{42}$.
La formule brute de la somatotropin (hormone de croissance) est $C_{41}H_{66}N_{12}O_{13}$.
La formule brute de l'aspirine de $C_9H_8O_4$.

afin de les caractériser au mieux et de s'assurer de l'uniformité de leur structure lors de leur production.

23

1.2.2.3 Un procédé de fabrication complexe et lié au médicament

Un médicament chimique est obtenu en combinant des ingrédients connus, selon des réactions connues. Le produit est défini par sa structure et il peut être analysé précisément en laboratoire. Un fabricant peut alors décider de modifier son procédé de fabrication et s'assurer par analyse chimique du produit fini, que le changement de procédé n'a pas affecté la structure et la qualité du produit.

A l'inverse, comme décrit dans la partie précédente, le processus de fabrication fait intervenir un nombre important d'étapes. Chacune de ces étapes est complexe et nécessite une technique précise. Par conséquent, le processus de fabrication d'un médicament biologique exige un système de contrôle de la qualité robuste, une expertise et un suivi plus élevés que lors de la fabrication d'un médicament chimique. Le produit obtenu sera constant et identique si ses conditions de fabrication sont strictement constantes et identiques. Un contrôle régulier et constant tout au long des étapes de la fabrication est nécessaire.

De plus, la molécule résultante est unique aux lignées cellulaires et au processus spécifique utilisés pour la produire. Les modifications des procédés de fabrication sont donc plus limitées pour les médicaments biologiques que pour les médicaments chimiques.

1.2.2.4 Un potentiel immunogène

Du fait de leur petite taille, les molécules chimiques ne sont généralement pas reconnues par le système immunitaire. A l'inverse, les molécules biologiques peuvent induire des réponses immunitaires. Chez certains patients, l'organisme identifie la substance biologique comme entité du « non soi », il produit alors des anticorps contre cette substance (*Anti-Drug Antibody* en anglais), les conséquences cliniques étant l'hypersensibilité et l'anaphylaxie. On parle alors de potentiel immunogène des médicaments biologiques. Ce potentiel immunogène est une préoccupation importante concernant la sécurité des produits biologiques. ²³

1.3 Médicament biologique : aspect économique

Les médicaments biologiques font partie des principaux nouveaux relais de croissance de l'industrie pharmaceutique. Ils représentaient 17 % (118 milliards de dollars) des ventes mondiales de médicaments en 2008, elles-mêmes estimées à 690 milliards de dollars. En 2016, ces ventes représentaient 24 %. Un taux de croissance annuelle à presque deux chiffres (9 %) alors que les ventes mondiales de médicaments n'ont enregistré qu'un taux de croissance annuelle de 2 % au cours de ces huit dernières années.²⁴

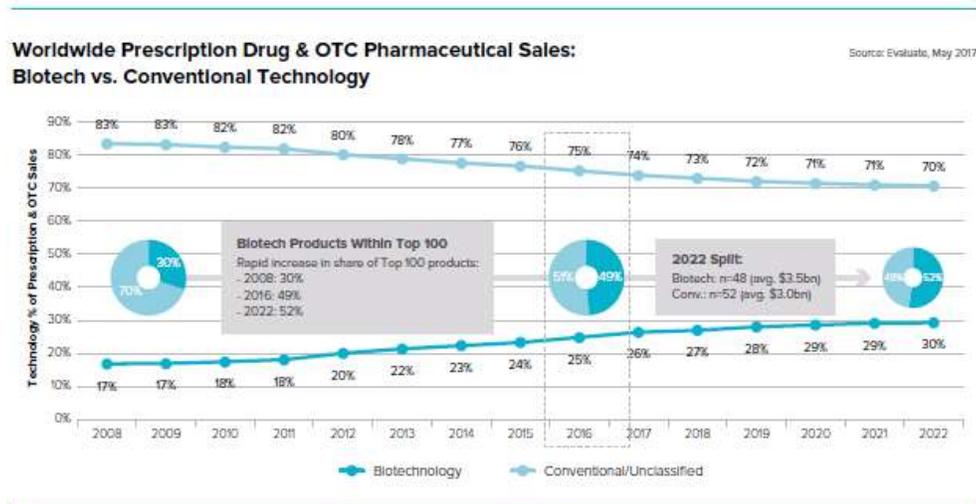


Figure 12: Estimation des ventes pharmaceutiques mondiales entre 2008 et 2022 réparties par catégories (médicaments conventionnels/médicaments biotechnologiques)²⁴

En France, les médicaments biologiques les plus présents sur le marché sont : les vaccins, les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance, les hormones et les enzymes. Couvrant un arsenal thérapeutique très large, ils peuvent traiter des maladies aussi variées que la sclérose en plaques, le cancer du sein ou du col de l'utérus, l'anémie, les retards de croissance, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, les lymphomes, les leucémies, le diabète et certaines maladies cardiaques ou infectieuses.²⁵

Une croissance des ventes des médicaments biologiques est donc observée depuis ces dernières années. Cette croissance a été largement alimentée par les investissements des grandes sociétés pharmaceutiques, qui ont réalisé le fort potentiel de cette catégorie de médicament. Le développement des médicaments biologiques est aujourd'hui très orienté vers l'oncologie, les pathologies du système nerveux central, les maladies inflammatoires et la préoccupation croissante des infections résistantes aux antibiotiques ainsi que les maladies auto-immunes.²⁶ La pénétration des médicaments biologiques sur le marché global des médicaments devrait se poursuivre durant les prochaines années. Ils représenteront 30 % des ventes globales et l'on estime qu'en 2022, 52 % du top 100 des produits pharmaceutiques vendus dans le monde seront des produits biologiques.²⁴

PARTIE II : MARCHE PHARMACEUTIQUE MONDIAL ET STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES MULTINATIONALES

Afin d'être commercialisés, les médicaments suivent un cadre réglementaire spécifique passant notamment par une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'octroi d'une AMM relève de la compétence nationale et/ou communautaire. Bien que les autorités réglementaires se basent sur les mêmes obligations fondamentales d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments, les exigences réglementaires diffèrent d'un pays à l'autre. Une distinction qui commence dès la définition même d'un médicament biologique.

« Médicament biologique », « Biomédicament », « Médicaments biotechnologiques » sont des termes couramment utilisés pour définir cette catégorie de médicaments dont la propriété clé est de contenir une substance active extraite de ou produite par un organisme vivant. Or, comme dans toute discipline, la terminologie est importante. Le défi n'est pas seulement l'utilisation correcte des termes, mais surtout de comprendre et d'apprécier les conséquences réglementaires associées à l'usage de ceux-ci. Selon qu'un médicament est classé en médicament biologique, chimique voir en médicament de thérapie innovante, les textes réglementaires et les procédures d'enregistrement qui s'y appliquent ne sont pas les mêmes. Un même médicament peut être réglementairement considéré comme un médicament biologique dans un pays et non dans un autre. Par exemple, l'héparine, glycosaminoglycane sulfaté issu du mucus des intestins de porc, principalement utilisée pour prévenir la coagulation pendant la dialyse rénale, est enregistrée en tant que médicament chimique auprès de l'agence de santé américaine, et en tant que médicament biologique auprès des autorités de santé européennes.

De plus, la crise financière de 2008-2009, suivie de celle des dettes souveraines en 2011-2012, associée à la chute dans le domaine public des brevets des principaux médicaments blockbusters (produits générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires pour une entreprise) ont eu un impact sur les ventes de produits pharmaceutiques dans les marchés historiques (Europe, Etats-Unis, Japon). Cette conjoncture politico-économique a conduit à la mise en place de politiques de réduction des dépenses par les États notamment dans le domaine de la santé, malgré une population vieillissante et une croissance des maladies chroniques. Une réduction des dépenses qui pèse lourdement sur les résultats des firmes pharmaceutiques. Les entreprises pharmaceutiques ont donc dû élargir leur périmètre de ventes en y intégrant de nouveaux marchés, dont les pays émergents.

Dans cette partie, nous discuterons plus précisément de ces pays présentant un intérêt grandissant pour les entreprises pharmaceutiques, des réglementations en matière de médicaments biologiques qui s’y appliquent ainsi que de la stratégie adoptée par les entreprises pharmaceutiques afin de commercialiser leurs nouveaux médicaments dans ces marchés d’intérêts.²⁶

Note : seuls les pays étudiés dans la partie III seront présentés dans cette partie. Ces pays sont la Chine, le Brésil, l’Inde, la Russie, la Turquie, le Mexique, l’Argentine, l’Arabie Saoudite, l’Afrique du Sud, l’Algérie et l’Indonésie.

2.1 Le marché pharmaceutique mondial

En 2016, le marché mondial du médicament a été évalué à 1 105 milliards de dollars (environ 936 milliards d'euros), soit une croissance de 6,2 % par rapport à 2011. D'après les estimations, ce marché devrait augmenter de 4 à 7 % jusqu'en 2021 pour atteindre un montant entre 1 455 et 1 485 milliards de dollars. Cette croissance est principalement conduite par les marchés émergents surnommés pays « *pharmerging* ». ²⁶

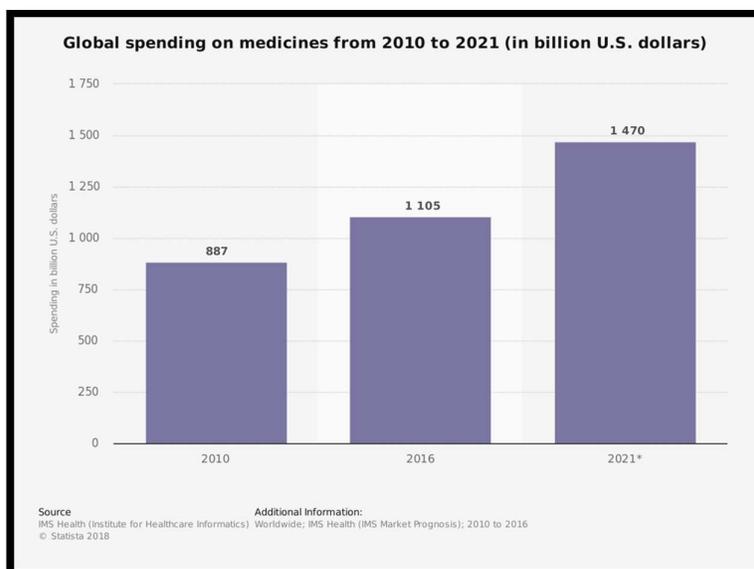


Figure 13: estimation des ventes pharmaceutiques mondiales entre 2010 et 2021, en milliards de dollars²⁶

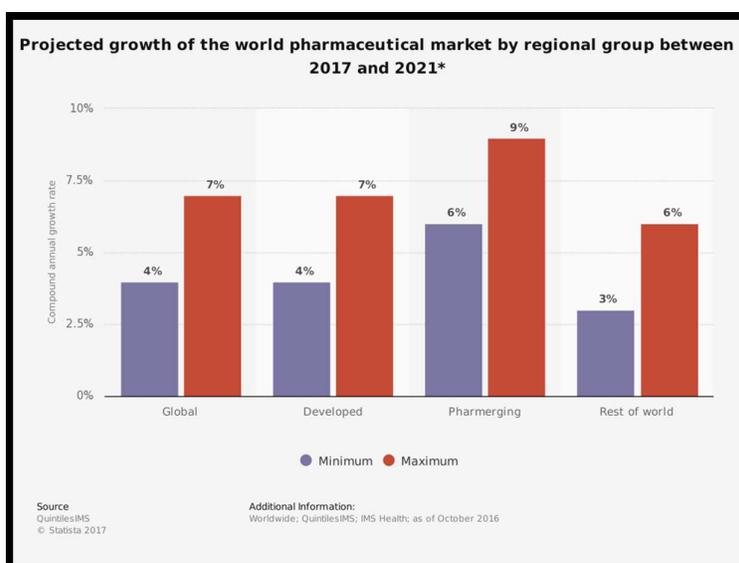


Figure 14: estimation de la croissance des ventes pharmaceutiques mondiales entre 2017 et 2021 par région²⁶

2.1.1 Les marchés historiques : Etats-Unis et Union Européenne

2.1.1.1 Les Etats-Unis (USA)

En 2017, les Etats-Unis représentent le marché le plus important pour les produits pharmaceutiques. Ils représentent 45 % des ventes mondiales. Malgré une diminution récente de la croissance des ventes, de 12 % en 2015 à 7 % en 2016.²⁷ Cette diminution est notamment due à l'expiration de nombreux et importants brevets, un phénomène surnommé « falaise des brevets » (*patent cliff* en anglais). Néanmoins, les Etats-Unis devraient rester le premier marché pharmaceutique mondial au moins jusqu'en 2021.²⁶ Une croissance notamment soutenue par l'application de la « *Loi sur la Protection des Patients et les Soins Abordables* » (*Patient Protection and Affordable Care Act* en anglais), également connue sous le nom d'Obamacare. Au printemps 2015, l'Obamacare avait étendu la couverture d'assurance à 16,9 millions d'Américains supplémentaires qui n'étaient pas assurés auparavant.²⁸

2.1.1.1.1 Autorité de santé des Etats-Unis (FDA)

La FDA (*Food and Drug Administration* en anglais) est l'agence de santé responsable de la protection de la santé publique aux Etats-Unis. Elle supervise la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments vétérinaires et humains, des dispositifs médicaux, mais également des aliments, des produits de beauté, des compléments alimentaires, des produits radioactifs et des produits du tabac.

Au sein de la FDA, le centre d'évaluation des médicaments et de la recherche (CDER pour *Center for Drug Evaluation and Research* en anglais) est responsable de l'évaluation des médicaments conventionnels et le centre d'évaluation et de la recherche des produits biologiques (CBER pour *Center for Biologics Evaluation and Research*) est responsable de l'évaluation des produits biologiques.^{29, 30}

A noter qu'en 2003, la FDA a transféré la surveillance de certains produits biologiques thérapeutiques du CBER vers le CDER, dont notamment les anticorps monoclonaux, les enzymes et les facteurs de croissance. Les vaccins et les produits dérivés du sang restent cependant sous la surveillance du CBER. Bien que ces produits biologiques aient été transférés à la responsabilité du CDER, ils sont toujours réglementés par le Code fédéral des médicaments biologiques.³¹

2.1.1.1.2 Définition et Réglementation des médicaments biologiques aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les médicaments sont réglementés par le Code Fédéral n° 21 CFR 200 à 299, tandis que les produits biologiques sont réglementés par le Code Fédérale n° 21 CFR 600 à 680. Historiquement, certains produits thérapeutiques biologiques ont et sont toujours réglementés par le Code Fédéral des médicaments (21 CFR 200 à 299) et évalué par le CDER. Cependant, suite au vote en 2010 du Congrès de la « *Loi sur la Protection des Patients et les Soins Abordables* », la définition de produit biologique à l'article 21 CFR 600.3 a été modifiée. Celle-ci introduit les protéines à son champ d'application qui jusque-là en étaient exclues. Après une période de transition de dix ans, à partir du 23 mars 2020, la définition légale de produit biologique sera la suivante :³²

Produit biologique (USA) : « Un virus, sériques thérapeutiques, toxine, antitoxine, vaccin, sang, composant sanguin ou dérivé, produit allergisant, protéine (sauf un polypeptide par synthèse chimique), ou produit analogue, ou arsphénamine ou dérivé d'arsphenamine (ou n'importe quel autre trivalent arsenic organique composé), applicable à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie ou d'une condition humaine. »

Aux Etats-Unis, afin d'obtenir une AMM pour un produit biologique (BLA pour *Biological License Autorisation* en anglais), la FDA met à disposition des industriels de nombreuses lignes directrices spécifiques à cette catégorie de médicaments. En tant que membre de l'ICH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments destinés aux humains), les autorités américaines ont entrepris des efforts d'harmonisation des exigences appliquées à l'enregistrement des médicaments (voir partie 2.1.1.3).

2.1.1.2 L'Union Européenne (UE)

Entre 2008 et 2009, l'Union Européenne a été sujette à une crise financière suivie de celle des dettes souveraines entre 2011 et 2012. Ces crises ont contraint les pouvoirs publics à encadrer leurs dépenses afin de limiter l'accroissement de leurs dettes. Le contrôle des dépenses de santé par les gouvernements s'est traduit par des mesures telles que la mise en place de plafonds entraînant des déremboursements de certaines spécialités comme observés en France.³³

En 2017, le marché européen représente 21 % des ventes pharmaceutiques mondiales. La croissance de ces ventes, dans les cinq prochaines années devrait plafonner entre 1 et 2 %.^{26, 27}

2.1.1.2.1 Autorité de santé de l'Union Européenne (EMA)

L'agence européenne des médicaments (EMA pour *European Medicine Agency* en anglais) est une agence communautaire créée en 1995 dont le siège actuel est situé à Londres jusqu'au retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne en 2019, date à laquelle l'agence déménagera à Amsterdam. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM européenne, par procédure centralisée. Dans le cadre de la procédure centralisée, les sociétés pharmaceutiques soumettent une seule demande d'AMM à l'EMA, qui est évaluée scientifiquement par le comité des médicaments à usage humain (CHMP). L'octroi de l'AMM est alors applicable à l'ensemble du marché communautaire européen, soit les trente-et-un états membres de l'Espace Economique Européen.³⁴

2.1.1.2.2 Définition et réglementation des produits biologiques dans l'Union Européenne

La définition que donne l'Agence Européenne du médicament biologique est la suivante :³⁵

Médicament biologique (EMA) : « *Les médicaments biologiques contiennent des substances actives provenant d'une source biologique, comme des cellules vivantes ou des organismes.*

La plupart des médicaments biologiques dans l'usage clinique actuel contiennent des substances actives faites de protéines. Ceux-ci peuvent différer dans la taille et la complexité structurale, des protéines simples comme l'insuline ou l'hormone de croissance à des plus complexes telles que des facteurs de coagulation ou des anticorps monoclonaux.

Souvent produits par la biotechnologie de pointe, les médicaments biologiques offrent des options de traitement pour les patients souffrant de maladies chroniques et souvent invalidantes telles que le diabète, les affections auto-immunes et les cancers ».

Certains médicaments sont obligatoirement enregistrés par la procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée. Cette procédure est prévue par le règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004 modifiant le règlement-directive 2001/83/CE établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. Le règlement (CE) n° 726/2004 distingue dans son annexe un champ d'application obligatoire de cette procédure et un champ d'application facultatif dans son l'article 3.³⁶

Dans le champ d'application obligatoire on retrouve :

- les médicaments issus des biotechnologies,
- les médicaments de thérapie innovante,
- les médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales,
- les médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement n° 141/2000.

Les autres médicaments biologiques, tels que les vaccins ou produits biologiques d'extraction, peuvent être enregistrés par procédure nationale.

Tout comme la FDA aux Etats-Unis, l'EMA est membre de l'ICH et a entrepris des efforts d'harmonisation des exigences appliquées à l'enregistrement des médicaments (voir partie 2.1.1.3).

2.1.1.3 Processus d'harmonisation : ICH

Avec la mise en place de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences pour l'enregistrement des médicaments destinés aux humains (ICH pour *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* en anglais), les autorités américaines, européennes et japonaises, ont entrepris des efforts d'harmonisation en ce qui concerne certaines exigences techniques appliquées aux médicaments. Un effort d'harmonisation qui s'applique également aux médicaments biologiques. Dans le cadre de l'ICH, plusieurs lignes directrices dédiées aux médicaments biologiques ont été développées et implémentées par les membres ICH. Grâce à ces lignes directrices, le développement et la constitution d'un dossier d'AMM sont en grande partie communs aux trois régions.

Table 1: lignes directrices ICH relatives à la qualité des médicaments biologiques

ICH	Sujet
Q5A(R1)	<i>Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques dérivés des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale</i>
	Cette ligne directrice établit les recommandations relatives à l'évaluation du risque virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires humaines ou animales et présente les données qui doivent être soumises lors de la demande d'une AMM. ³⁷
Q5B	<i>Analyse du système d'expression construit pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN recombinant dans des cellules procaryotes et eucaryotes</i>
	Cette ligne directrice établit les recommandations sur la caractérisation du système d'expression construite lors du développement de la lignée cellulaire, procaryotes ou eucaryotes, et utilisée pour la production de protéines recombinantes par des cellules procaryotes et eucaryotes. ³⁸
Q5C	<i>Études de stabilité des produits biotechnologiques/biologiques</i>
	Les substances actives des produits biologiques, qui sont généralement des protéines dont le maintien de la structure moléculaire est essentiel à leur activité biologique, sont particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux tels que la température, l'oxydation, la lumière ou le cisaillement. Afin d'assurer le maintien de l'activité biologique et d'éviter la dégradation du produit, des conditions de stockage rigoureuses sont donc nécessaires. L'objectif de la ligne directrice Q5C est de donner des recommandations sur les études de stabilité à réaliser et les données à fournir lors de la demande d'AMM. ³⁹
Q5D	<i>Dérivation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biotechnologiques/biologiques</i>
	L'objectif de cette ligne directrice est de fournir des recommandations sur les normes à appliquer lors de la préparation et la caractérisation du système de banque cellulaire lors de la fabrication des produits biotechnologiques/biologiques. Ce document donne les informations qui doivent être présentées lors de la demande d'AMM. ⁴⁰

Q5E	Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques lors de changements dans leur procédé de fabrication
L'objectif de cette ligne directrice est de fournir les principes afin d'évaluer la comparabilité des médicaments biologiques suite à un ou plusieurs changements effectués sur le procédé de fabrication. Ce document vise à faciliter le recueil d'informations pertinentes qui permettront d'attester que le changement n'aura pas d'impact négatif sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament biotechnologique/biologique. ⁴¹	
Q6B	Spécifications : procédures d'essai et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques/biologiques
Cette ligne directrice définit les principes généraux sur l'établissement et la justification de spécifications internationales applicables aux produits biotechnologiques/biologiques lors d'une demande d'AMM. ⁴²	

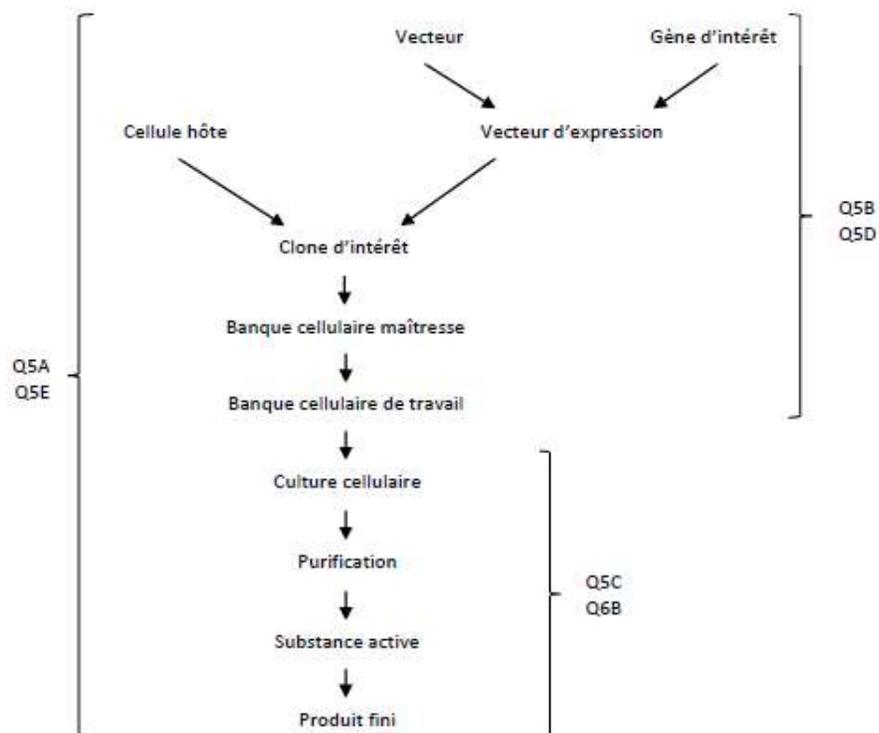


Figure 15: Place des lignes directrices ICH dans le procédé de fabrication des médicaments biologiques

Cependant, la portée de ces lignes directrices se limite à l'enregistrement d'un médicament biologique dans ces trois pays/régions. A l'échelle mondiale, il n'existe pas d'harmonisation des exigences. Chaque autorité de santé a plus ou moins renforcé sa réglementation en matière de santé et développer des exigences propres en matière de médicaments biologiques. Une multiplication des exigences qui complexifie l'intégration de ces pays dans une stratégie globale de développement et d'enregistrement.

2.1.2 Les nouveaux acteurs : les « *Pharmerging* »

En 2010, l'IMS Healthⁱⁱⁱ, définit le concept de « *pharmerging* », contraction de pharmacie et d'« *emerging* », traduction d'émergeant en anglais. Ce terme désigne des pays ayant une forte croissance de leurs dépenses de santé, constituant ainsi des opportunités d'investissement pour les entreprises pharmaceutiques. À cette époque, sept pays remplissaient ces critères : la Chine, le Brésil, la Russie, l'Inde, la Corée du Sud, le Mexique et la Turquie. Au cours de la dernière décennie, certains pays comme la Corée du Sud ont « émergé » et sont aujourd'hui considérés comme des marchés développés.

En 2016, dans la dernière évaluation de l'IMS Health, le nombre de pays « *pharmerging* » est passé à vingt-et-un. Ces pays sont les suivants : la Chine, le Brésil, l'Inde, la Russie, la Pologne, l'Argentine, la Turquie, le Mexique, la Roumanie, l'Arabie Saoudite, la Colombie, le Vietnam, l'Afrique du Sud, l'Algérie, l'Indonésie, l'Égypte, le Pakistan, le Nigéria, le Chili, le Kazakhstan, les Philippines et le Bangladesh. Ces pays font face à leurs propres défis économiques et politiques afin de soutenir des investissements dans les soins de santé, et ainsi d'offrir une couverture de protection de santé plus large aux millions de personnes que comptent leurs populations.²⁶

Depuis 2011, la croissance des ventes pharmaceutiques mondiales est essentiellement due aux pays « *pharmerging* ». En 2016, la part des ventes pharmaceutiques de ces pays a été évaluée à 22 %, soit 10.3 % de croissance par rapport à 2011, dépassant ainsi la part représentée par les marchés européens (21 %). En 2021, ces marchés devraient ajouter ensemble 315 à 345 milliards de dollars aux ventes pharmaceutiques mondiales. Cette croissance est principalement due à l'investissement en santé publique de ces États, mais également à une augmentation de la classe moyenne et une sensibilisation accrue de cette classe de la population à la santé, ceci entraînant le recours à l'autofinancement des soins de santé, avec le fardeau croissant des maladies chroniques. Les patients de ces pays sont prêts à payer suffisamment pour bénéficier de traitements de dernière génération et de meilleurs soins de santé, entraînant une augmentation des dépenses pour les produits pharmaceutiques.⁴³

De plus, la mise en place de droits de propriété intellectuelle au cours de la dernière décennie dans ces pays a également permis aux entreprises pharmaceutiques d'y enregistrer leurs dernières technologies et de faire évoluer les habitudes de consommation, notamment l'importante utilisation de médicaments traditionnels et de médicaments non originaux (génériques), vers l'utilisation de médicaments innovants tels que les médicaments biologiques.²⁶

ⁱⁱⁱ IMS Health est devenu IQVIA en 2016, il s'agit d'une entreprise américaine proposant des études et du conseil pour les industries pharmaceutiques

2.1.2.1 L'Amérique latine

2.1.2.1.1 Le Brésil

Les ventes de produits pharmaceutiques au Brésil ont fortement augmenté au cours des dernières années avec un taux de croissance de 11,3 % entre 2011 et 2016. En 2016, les ventes de produits pharmaceutiques au Brésil ont atteint 26,9 milliards de dollars, ce qui fait du Brésil le huitième marché pharmaceutique mondial.²⁶

Autorité de santé au Brésil

L'Agence Nationale de Surveillance Sanitaire (ANVISA pour *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* en portugais) est instaurée en 1999. Liée au ministère de la Santé, le rôle de l'ANVISA est de protéger et de promouvoir la santé publique en réglementant la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques, des produits alimentaires, des produits ménagers, des produits cosmétiques, des dispositifs médicaux, des produits du tabac et des nouvelles technologies.⁴⁴

Réglementation des médicaments biologique au Brésil

En 2010, la définition de produit biologique est introduite par la résolution RDC n° 55/2010 de l'ANVISA. La résolution introduit plusieurs définitions qui sont les suivantes :

- un **produit biologique** est un médicament connu ou non, contenant une molécule biologique d'activité connue, déjà enregistré au Brésil, qui a subi toutes les étapes de fabrication (formulation, conditionnement, lyophilisation, étiquetage, emballage, stockage, contrôle de qualité et libération du nouveau lot de médicaments biologiques à utiliser).
- Un **nouveau produit biologique** est un médicament biologique, contenant une molécule d'activité biologique connue, non enregistré au Brésil, qui a subi toutes les étapes de fabrication (formulation, conditionnement, lyophilisation, étiquetage, emballage, stockage, contrôle de qualité et libération du nouveau lot de médicaments biologiques à utiliser).

Étant donné que de nombreux produits peuvent entrer dans la classification de la précédente définition, l'ANVISA a établi des limites à cette résolution. Ainsi la RDC n° 55/2010 (chapitre I, section III) résolution RDC n° 55/2010 couvre six catégories de produits biologiques, énumérés ci-dessous :

- **Les vaccins** : définis comme des médicaments immunobiologiques contenant une ou plusieurs substances antigéniques qui, lorsqu'elles sont inoculées, sont capable d'induire une immunité spécifique active afin de se protéger, de réduire la gravité ou de lutter contre la (les) maladie(s) provoquée(s) par l'antigène(s).

- **Les sérums hyperimmunisés** : définis comme des immunoglobulines hétérologues entières ou fragmentées, purifiées, obtenues à partir du plasma d'animaux hyper-immunisés avec des substances provenant d'animaux, de micro-organismes ou de virus.
- **Les médicaments dérivés du sang** : définis comme des produits pharmaceutiques obtenus à partir de plasma humain, soumis à des processus d'industrialisation et de normalisation qui leurs confèrent qualité, stabilité, activité et spécificité.
- **Les biomédicaments** : définis comme des médicaments obtenus à partir de fluides biologiques ou de tissus d'origine animale ou des médicaments obtenus par des procédés biotechnologiques.
- **Les anticorps monoclonaux** : définis comme des immunoglobulines dérivées du même clone de lymphocyte B, dont le clonage et la propagation sont effectués sur des lignées cellulaires.
- **Les médicaments contenant des micro-organismes vivants, atténués ou morts.** ⁴⁵

La définition de produit biologique comprend donc un large éventail de produits incluant les produits issus de sources vivantes naturelles et des produits issus de la biotechnologie.

Enregistrement d'un nouveau médicament biologique au Brésil

La commercialisation des produits pharmaceutiques au Brésil est régie par la loi fédérale n° 6 360 du 23 septembre 1976 et ses différents amendements. Cette loi est réglementée par le décret n° 8 077. Les résolutions établies par l'ANVISA, établissent les normes afin de répondre aux exigences de la loi et de ses décrets. Toute entreprise souhaitant obtenir une AMM pour un médicament doit se conformer aux normes définies par les résolutions de l'ANVISA.

Dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament biologique, la résolution RDC 55/2010 définit les exigences requises pour l'enregistrement de médicaments biologiques au Brésil. ^{45,46}

2.1.2.1.2 Le Mexique

En 2015, le marché pharmaceutique mexicain a été estimé à 11,7 milliards de dollars. Il est le second marché d'Amérique latine et la croissance des ventes de produits pharmaceutiques devrait le placer au seizième rang des marchés pharmaceutiques à l'échelle mondiale en 2021.^{26,47}

Autorité de santé au Mexique

La Commission Fédérale pour la Protection contre les Risques Sanitaires (COFEPRIS pour *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* en espagnol) est un organe du ministère de la santé mexicain. La COFEPRIS a pour but de protéger la population par la réglementation de divers sujets liés à la santé au Mexique. La COFEPRIS réglemente les médicaments, les produits alimentaires et de services, les substances toxiques et dangereuses, la santé au travail et les risques environnementaux.⁴⁸

La définition de médicament biologique au Mexique

En 2009, un amendement à la loi générale sur la santé (« *Ley General de Salud* » en espagnol) introduit à l'article 222 bis la définition de médicament biotechnologique. Ce terme désigne tout médicament dont la substance active est produite par le biais de la biotechnologie moléculaire, qui possède une activité pharmacologique identifiable par ses propriétés physiques, chimiques et biologiques, qui a un effet thérapeutique, préventif ou de réadaptation, qui se présente sous forme pharmaceutique.^{49, 50}

Selon cette définition, seuls les médicaments biologiques issus de la biotechnologie sont sujets à une réglementation spécifique.

Enregistrement d'un nouveau médicament biologique au Mexique

Au Mexique, afin d'obtenir une AMM pour un produit pharmaceutique, les demandeurs doivent prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits en vertu de la loi générale sur la santé, de ses règlements et des normes officielles mexicaines (NOM pour *Normas Oficiales Mexicanas* en espagnol) élaborées par le COFEPRIS.

En 2014, dans le cadre des dispositions réglementaires prises pour les médicaments biotechnologiques, la norme NOM-257-SSA1-2014 est publiée dans le Journal Officiel mexicain. D'une part, cette norme établit le sous-comité d'évaluation des produits biotechnologiques au sein du COFEPRIS. Ce nouveau département a pour rôle d'évaluer les données techniques et scientifiques lors de la demande d'une AMM pour un médicament biotechnologique. D'autre part, la norme établit les informations techniques et scientifiques requises dans le dossier d'AMM, lors du processus de demande d'enregistrement des médicaments biotechnologiques.⁵⁰

2.1.2.1.3 L'Argentine

En 2016, l'Argentine était le troisième plus grand marché pharmaceutique d'Amérique latine, derrière le Brésil et le Mexique. Après des années de forte expansion, la croissance des ventes de produits pharmaceutiques a ralenti. Ce résultat est lié à une décélération économique et une inflation persistante. L'Argentine reste un marché clé dans la région de l'Amérique latine, notamment si un changement de gouvernement améliore la politique économique et aide à contrôler l'inflation. Les ventes pharmaceutiques en 2013 ont été estimées à 6.6 milliards de dollars. D'ici 2018, les ventes devraient atteindre 6,9 milliards de dollars soit une croissance de 10 %. Cependant, les perspectives sont masquées par le contexte politico-économique du pays.^{26, 51}

Autorité de santé en Argentine

L'Administration Nationale des Médicaments, des Aliments et des Technologies Médicales (ANMAT pour *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* en portugais) est créée par le décret n° 1490 en août 1992. L'ANMAT est l'autorité en charge de mener à bien les processus d'autorisation, d'enregistrement, de réglementation et de surveillance des produits de santé sur l'ensemble du territoire national.⁵²

Définition d'un médicament biologique en Argentine

La définition de médicament biologique est introduite dans la réglementation argentine par la disposition n° 7075 de 2011. Cette disposition définit le médicament biologique comme des médicaments constitués de protéines, d'acides nucléiques, de sucres ou d'une combinaison complexe de ces substances telles que des cellules ou des tissus. Ces produits sont isolés à partir de diverses sources naturelles d'origine humaine, animale ou de micro-organismes, ou sont obtenus par des méthodes biotechnologiques ou par d'autres technologies. Pour cette dernière catégorie, leur caractérisation étant plus complexe, elle nécessite une description plus détaillée de leur structure et de leur processus de fabrication. La section 2 de la disposition précise que les médicaments biologiques comprennent :

- les produits dérivés du sang,
- les produits obtenus avec des techniques d'ADN recombinant,
- les anticorps monoclonaux,
- les médicaments biologiques produits à partir de fluides biologiques ou de tissus animaux.

Contrairement aux autres pays, les vaccins sont exclus de cette définition. Ceux-ci sont réglementés par la disposition n° 705 de 2005.⁵³

Enregistrement d'un médicament biologique en Argentine

En Argentine, la loi n° 16 463 et son décret n° 9 763/64 régit l'ensemble des activités relatives aux produits pharmaceutiques. Afin d'obtenir une autorisation de commercialisation d'un médicament biologique en Argentine, le demandeur doit se conformer aux exigences établies par la disposition 7075. Une disposition complémentaire existe pour les médicaments biologiques obtenus par des procédés biotechnologiques tels que l'ADN recombinant et les anticorps monoclonaux : la disposition complémentaire 3379 de juin 2012. Celle-ci précise les informations supplémentaires à inclure dans le dossier en mettant l'accent sur la description plus détaillée du processus de fabrication, du contrôle de celui-ci, de l'origine et de la production des matières premières, des propriétés immunologiques et autres aspects pertinents.^{53, 54}

2.1.2.1.4 Processus d'harmonisation en Amérique latine

Le réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation des médicaments (PANDRH pour *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization* en anglais) est une initiative des autorités réglementaires nationales d'Amérique latine et de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS). Ce réseau a pour objectif de soutenir le processus d'harmonisation des réglementations pharmaceutiques dans les pays d'Amérique latine, mais également au niveau international.⁵⁵

Au sein du comité de pilotage de la PANDRH, un membre et un suppléant issus des autorités de santé de ces régions sont désignés pour représenter chaque sous-région des Amériques. Les membres sont nommés pour un mandat de quatre ans assurant la rotation entre les pays de chaque sous-région.

Le PANDRH a déjà généré un certain nombre de recommandations dont une relative à l'enregistrement des médicaments en 2013.⁵⁶ Cependant, en pratique, l'implémentation de ces recommandations n'est pas effective et chaque pays a conservé ses propres exigences réglementaires.⁵⁷

2.1.2.2 L'Asie

2.1.2.2.1 La Chine

Les dépenses en produits pharmaceutiques en Chine augmentent rapidement. Celles-ci ont augmenté de 12.4 % entre 2011 et 2016 et s'élèvent aujourd'hui à 116.7 milliards de dollars, faisant de la Chine le second marché pharmaceutique. Ces dépenses sont portées par l'augmentation rapide des revenus des chinois et les réformes publiques de santé du gouvernement. Cette croissance devrait ralentir dans les prochaines années, mais maintenir la Chine à la seconde place du marché.²⁶

Autorité de santé en Chine

L'administration des aliments et des médicaments de Chine (CFDA pour *Food and Drug Administration in China* en anglais) est l'organisme en charge de la réglementation des aliments et des médicaments.⁵⁸

Définition d'un médicament biologique en Chine

La législation chinoise distingue dans un premier temps les produits biologiques thérapeutiques et les produits biologiques de prévention. Afin de définir la notion de produits biologiques thérapeutiques, la CFDA a publié une liste exhaustive des produits inclus dans cette catégorie. La liste comprend notamment :⁵⁹

- les anticorps monoclonaux,
- la thérapie génique, la thérapie cellulaire,
- les produits allergènes,
- les produits qui utilisent la technologie de recombinaison de l'ADN tel que la technologie recombinante qui est utilisée pour remplacer l'extraction de tissus biologiques ou la technologie de fermentation, etc...

Enregistrement d'un médicament biologique en Chine

L'enregistrement d'un médicament biologique en Chine est régi par la disposition n° 28 de la CFDA.⁵⁹ Cette provision a été établie conformément à la loi sur l'administration des médicaments de la République populaire de Chine.⁶⁰ Cette disposition distingue deux types d'AMM :

- une AMM pour les produits biologiques fabriqués en Chine,
- une AMM pour les produits biologiques fabriqués en dehors de la Chine et importés.

Chacune doit répondre à des exigences différentes. En 2013, un guide pour l'enregistrement des produits biologiques thérapeutiques importés a été élaboré et mis à disposition des industriels.⁶¹

2.1.2.2.2 L'Inde

En 2016, le marché des produits pharmaceutiques en Inde a été estimé à 17.4 milliards de dollars, soit une croissance de 12.1 % depuis 2011. Il devrait atteindre 26 à 30 milliards de dollars d'ici 2021.²⁶

Autorité de santé en Inde

Le Contrôleur Général des Médicaments d'Inde (DCGI pour *Drugs Controller General of India* en anglais) travaille sous les auspices de l'Organisation Centrale du Contrôle des Médicaments (CDSCO pour *Central Drugs Standard Control Organization*). Le DCGI est responsable de l'approbation réglementaire de la fabrication, de la commercialisation et de l'importation des médicaments spécifiques tels que les médicaments biologiques en Inde.⁶²

Pour les produits biologiques, d'autres agences sont impliquées dans la mise en place de leur réglementation telles que le Conseil d'approbation de l'ingénierie génétique (GEAC pour *Genetic Engineering Approval Committee* en anglais), le Comité consultatif de l'ADN recombinant (RDAC pour *Recombinant DNA Advisory Committee* en anglais), le Comité d'examen sur la manipulation génétique (RCGM pour *Review Committee on Genetic Manipulation* en anglais), les Comités institutionnels de biosécurité et de coordination de la biosécurité des États.⁶⁴

Définition d'un médicament biologique en Inde

Il n'existe pas de définition de médicament biologique au sein des textes législatifs régissant les médicaments en Inde (*Drugs and Cosmetics Act 1940* et *Drugs and Cosmetics Rules 1945*).⁶³ Néanmoins, dans les lignes directrices mises en place par le CDSCO et les différentes agences, on peut déduire que celles-ci s'adressent aux produits biologiques issus de la biotechnologie et aux vaccins.⁶⁴

Enregistrement d'un médicament biologique en Inde

Le cadre réglementaire de la commercialisation des médicaments en Inde est régi par la loi de 1940 sur les médicaments et les cosmétiques (*Drugs and Cosmetics Act 1940* en anglais) et par ses règlements d'applications (*Drugs and Cosmetics Rules 1945* en anglais) et leurs différents amendements respectifs.⁶³ Un guide relatif aux médicaments biologiques a été publié par le ministère de la biotechnologie, le ministère des Sciences et de la technologie et le CDSCO. Ce guide à destination des industriels définit les exigences lors d'une demande d'essai clinique et une demande d'AMM. Il comprend notamment une partie sur les informations à instruire dans la partie qualité du dossier.⁶⁴

2.1.2.2.3 L'Indonésie

En 2016, le marché pharmaceutique indonésien est l'un des marchés les plus dynamiques de la zone d'Asie du Sud-Est (ASEAN voir partie 2.1.2.2.4). Son taux de croissance est de 10,3 %. Il est passé de 3,1 milliards de dollars en 2009 à 6,2 milliards de dollars entre 2011 et 2016. Il représente 27 % du marché pharmaceutique de la région. La croissance a été stimulée par le programme de couverture de santé universelle du gouvernement et l'amélioration des conditions économiques. On s'attend à ce que le marché atteigne 10,11 milliards de dollars en 2021.⁶⁵

Autorité de santé en Indonésie

L'agence nationale de surveillance des médicaments et de l'alimentation (BPOM pour *Badan Pengawas Obat Dan Makanan* en Indonésien) est l'organisme principal surveillant toute activité liée aux produits de santé. Le BPOM est responsable de la protection de la santé publique par le contrôle et la supervision des médicaments, des vaccins, des produits biologiques, des compléments alimentaires, des produits alimentaires et des cosmétiques.⁶⁶

Définition d'un médicament biologique en Indonésie

En Indonésie, le terme de produit biologique désigne les vaccins, des anticorps, des antigènes, les hormones, les enzymes, les produits dérivés du sang et les produits issus de la fermentation qui incluent les anticorps monoclonaux et les produits issus de la technologie de l'ADN recombinant, utilisés afin de modifier, explorer ou améliorer une fonction physiologique.⁶⁷

Enregistrement d'un médicament biologique en Indonésie

Le cadre réglementaire de l'enregistrement et de la commercialisation des médicaments en Indonésie est régi par la loi n° 36 de 2009 relatif à la Santé (le Droit de la santé). Le 24 novembre 2017, le règlement n° 24 sur les critères et la procédure d'enregistrement des médicaments du BPOM a été promulgué afin d'adapter la réglementation indonésienne n° HK.03.1.23.10.11.08481 relatif aux critères et aux procédures d'enregistrement des médicaments, aux derniers développements en science et technologie.^{67,68,69}

Le BPOM ne publie pas de lignes directrices à destination des industriels souhaitant commercialiser leur médicament en Indonésie. Cependant, l'Indonésie est membre du processus d'harmonisation ASEAN. Les demandes d'AMM doivent être conformes aux lignes directrices émises par l'ASEAN (voir partie 2.1.2.2.4).

2.1.2.2.4 Processus d'harmonisation en Asie

L'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN) est une organisation géopolitique et économique formée en 1967 par l'Indonésie, Singapour, la Thaïlande, la Malaisie et les Philippines.

En 1992, il est instauré au sein de l'ASEAN un comité sur l'harmonisation des exigences réglementaires et des standards relatifs aux produits pharmaceutiques. Les objectifs de ce comité sont de normaliser les exigences permettant ainsi aux sociétés pharmaceutiques de consacrer plus de temps et de ressources à la recherche et au développement de nouveaux médicaments. A ce jour, plusieurs lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments sont disponibles.⁷⁰

A noter qu'il n'existe aucune ligne directrice ASEAN spécifique aux médicaments biologiques. Ces derniers sont assujettis aux mêmes exigences que les autres catégories de médicaments.

2.1.2.3 L'Eurasie

2.1.2.3.1 La Russie

En 2016, le marché pharmaceutique russe a été estimé à 11.6 milliards de dollars. La Russie représente le plus grand marché pharmaceutique d'Europe de l'Est et le quatorzième mondial. Ce marché russe a connu une expansion depuis 2011 (10.5 % de croissance), alimentée par l'augmentation de la richesse des consommateurs, les programmes de santé gouvernementaux et de solides investissements d'entreprises étrangères. D'ici 2021, cette croissance devrait ralentir, mais tout de même rester dynamique (5 à 8 %) comparée à celle des pays développés d'Europe.^{26,71}

Autorité de santé

Le service fédéral de surveillance des soins de santé, le *Roszdravnadzor*, est l'organe exécutif fédéral responsable du contrôle et de la surveillance du système de santé. Le *Roszdravnadzor* opère directement ou par l'intermédiaire de ses bureaux régionaux. L'enregistrement d'un produit pharmaceutique en Russie implique un examen de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité par le centre national d'expertise des produits pharmaceutiques (*National Center of Pharmaceutical Products Expertise* (FGU) en anglais). Ce dernier est le seul centre autorisé à fournir une expertise indépendante au *Roszdravnadzor*. Toute société pharmaceutique qui enregistre un médicament en Russie doit soumettre le dossier d'enregistrement directement au FGU qui communique ses résultats au *Roszdravnadzor*.⁷²

Définition de médicament biologique en Russie

En Russie, un médicament biologique est défini comme un médicament dont la substance active est produite ou extraite d'une source biologique et dont les propriétés et la qualité peuvent être déterminées par une combinaison de méthodes biologiques et physicochimiques. Les médicaments biologiques comprennent les médicaments immunobiologiques, les médicaments dérivés du sang, le plasma sanguin d'êtres humains ou d'animaux (à l'exception du sang total), les médicaments biotechnologiques, les médicaments de thérapie génique.⁷³

Enregistrement d'un médicament biologique en Russie

L'ensemble des activités relatives aux médicaments sont régies par la loi fédérale n° 61 - FZ sur la circulation des médicaments, du 12 avril 2010 et ses amendements. Cette loi fédérale définit les exigences relatives au développement, aux essais précliniques, aux essais cliniques, à l'expertise, à l'enregistrement, aux contrôles de qualité de la production, de la fabrication, du stockage, du transport, de l'importation en Fédération de Russie, de l'exportation depuis la Fédération de Russie, à la publicité, à la dispensation, à la distribution, au transport, à l'utilisation et à la destruction des médicaments.

Le 22 Décembre 2014 a été signée la loi fédérale n° 429-FZ en Russie. Cette loi introduit des modifications importantes à la loi fédérale n° 61-FZ du 12 avril 2010. Elle introduit notamment de

nouvelles définitions dont celle de médicament biologique. La loi n° 61 FZ et ses différents amendements sont les seuls textes support à l'enregistrement des médicaments en Russie.⁷³

2.1.2.3.2 La Turquie

La Turquie est le seizième plus grand marché pharmaceutique du monde. Les ventes devraient progresser de 7,6 milliards de dollars en 2015 à 9,8 milliards de dollars d'ici 2020, ce qui représente un taux de croissance de 5,2 %.^{26,74}

Autorité de santé en Turquie

En 2011, l'Agence des médicaments et des dispositifs médicaux (TITCK pour *Türkiye İlaç ve Tıbbi cihaz Kurumu* en turc) est créée par le décret-loi n° 663 relatif à l'organisation et les devoirs du ministère de la Santé et des institutions affiliées. Le TITCK est l'autorité responsable de la réglementation des médicaments, des cosmétiques et de tous les autres produits qui sont commercialisés avec une allégation de santé.⁷⁵

Définition d'un médicament biologique en Turquie

En Turquie, aucune définition de médicament biologique n'est disponible dans les législations. Néanmoins, la TITCK définit le terme de produit biologique sur son site internet comme suit :

Produit dont le principe actif est issu ou extrait d'une source biologique et qui exige un processus de fabrication et de contrôle spécifique, associé à une combinaison de tests physicochimiques et biologiques pour déterminer la qualité de sa substance active.

Les médicaments biologiques comprennent :⁷⁶

- les médicaments immunologiques,
- les produits issus du sang,
- les produits obtenus par expression génique codant pour des protéines actives biologiquement, hybridomes et anticorps monoclonaux, y compris la technologie de l'ADN recombinant, des cellules procaryotes et eucaryotes et des cellules de mammifères transformées,
- les médicaments de thérapie innovante,
- ainsi que les réactifs utilisés lors de la fabrication de la substance active, lorsque celle-ci n'est pas directement dérivée de substance vivante : milieu de culture, sérum de fœtus de veau, additifs, chromatographie, etc.

Réglementation des médicaments biologiques en Turquie

En Turquie, il n'existe pas de réglementation spécifique relative à l'enregistrement des médicaments biologiques. L'enregistrement des médicaments est régi par le règlement n° 25705 relatif à l'enregistrement des médicaments à usage humain. Ce règlement a été préparé conformément aux

directives européennes sur l'enregistrement des médicaments à usage humain, en vue d'une harmonisation.⁷⁷

2.1.2.3.3 *Processus d'harmonisation en Eurasie*

L'Union économique eurasiatique (UEEA) est une union fondée par la Biélorussie, le Kazakhstan, la Biélorussie, la Russie et le Kirghizistan. En 2017, le groupe de travail de la commission économique eurasiatique sur l'harmonisation de la réglementation et de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA a publié une série de réglementations supranationales. Ces documents portent sur le développement, les études précliniques et cliniques, le contrôle qualité, l'enregistrement, la fabrication et la distribution des médicaments, mais prévoit également une procédure d'enregistrement « centralisée » pour les pays membres de l'UEEA.

Une période transitoire est prévue afin d'assurer l'implémentation de la réglementation supranationale aux réglementations nationales et permettre aux fabricants de médicaments de s'adapter à ces nouvelles exigences. Jusqu'au 31 décembre 2020, l'entreprise a le droit de choisir, sous quelle procédure réglementaire, nationale ou commune, elle souhaite enregistrer son médicament. Cependant, tous les médicaments enregistrés par procédures nationales jusqu'au 31 décembre 2020 doivent être réenregistrés conformément aux réglementations du marché commun avant le 31 décembre 2025.^{78 79}

2.1.2.4 L'Afrique et Moyen-Orient

2.1.2.4.1 L'Algérie

Autorité de santé

La demande d'une AMM pour un médicament en Algérie doit être adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH). Placé sous la tutelle du MSPRH, le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) est un établissement public qui a pour mission principale le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits galéniques et tous les autres produits nécessaires à la médecine humaine. Dans le cadre de ses missions, elle est notamment chargée de réaliser l'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques lors d'une demande d'AMM.⁸⁰

Définition d'un médicament biologique

Il n'existe pas de définition officielle de médicaments biologiques en Algérie. Ces derniers sont régis par les mêmes réglementations que tous les autres médicaments.

Réglementation du médicament biologique

L'enregistrement d'un médicament en Algérie est régi par la loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, ainsi que son décret exécutif 92-284 du 06/07/92 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.⁸¹ Aucune ligne directrice n'a été publiée par le LNCPP, cependant des supports de formation sur l'évaluation de la qualité sont disponibles sur leur site internet.⁸²

2.1.2.4.2 L'Arabie Saoudite

Le marché pharmaceutique de l'Arabie Saoudite est le dix-huitième marché pharmaceutique à l'échelle mondiale. Il devrait maintenir une forte dynamique de croissance en raison de la croissance rapide de la population et de l'arrivée massive d'expatriés dans le pays. En 2016, le marché pharmaceutique de l'Arabie Saoudite a été estimé à 5,2 milliards de dollars et devrait augmenter de 9 % d'ici 2026.^{26, 83}

Autorité de santé en Arabie Saoudite

L'administration des aliments et des médicaments saoudienne (SFDA pour *Saudi Food and Drug Administration* en anglais) est l'autorité gouvernementale en charge de la réglementation des médicaments en Arabie Saoudite. L'agence a été créée en 2003 et fonctionne sous l'autorité du ministère de la Santé en tant qu'entité indépendante. La SFDA est chargée d'assurer la qualité, la sécurité, l'efficacité des médicaments, de contrôler leurs sites de fabrication, ainsi que de superviser l'importation et l'enregistrement des médicaments.⁸⁴

Définition d'un médicament biologique en Arabie Saoudite

Pour la SFDA, les produits biologiques comprennent une vaste gamme de produits tels que les vaccins, le sang et les composants sanguins, les allergènes, les cellules somatiques, la thérapie génique, les tissus et les protéines thérapeutiques recombinantes. Les produits biologiques peuvent être composés de sucres, de protéines ou d'acides nucléiques ou de combinaisons complexes de ces substances, ou peuvent être des entités vivantes telles que des cellules et des tissus. Les produits biologiques sont isolés à partir de diverses sources naturelles humaines, animales ou micro-organiques et peuvent être produits par des méthodes de biotechnologie et d'autres technologies de pointe.⁸⁵

La réglementation des médicaments biologiques en Arabie Saoudite

La SFDA développe de nombreuses lignes directrices qui décrivent les exigences à remplir lors des différentes demandes réalisées auprès de l'agence. Parmi elles, les lignes directrices suivantes s'appliquent à l'enregistrement d'un médicament biologique :⁸⁶

- les exigences en matière de données lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments pour usage humain,
- procédure de vérification lors de l'enregistrement de médicament,
- cadre réglementaire pour les approbations d'AMM de médicaments,
- guide pour la soumission d'une AMM.

A noter que ces lignes directrices se basent en grande partie sur les lignes directrices de l'ICH et les textes réglementaires européens.

2.1.2.4.3 L'Afrique du Sud

Autorité de santé

L'autorité en charge de la réglementation des médicaments en Afrique du Sud est le conseil de contrôle des médicaments (MCC pour *Medicine Control Council* en anglais). Le MCC a la responsabilité d'examiner les demandes d'AMM de médicaments, de mettre à jour le registre des médicaments enregistrés en Afrique du Sud, de régir le processus des essais cliniques et de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité des médicaments fabriqués, importés et vendus en Afrique du Sud.⁸⁷

Définition d'un médicament biologique

Il n'existe pas de définition de médicament biologique dans la législation sud-africaine. Cependant, dans les différentes lignes directrices du MCC, la définition de médicament biologique est la suivante :

Médicament dont le principe actif et/ou les excipients sont issus d'organismes ou de tissus vivants, ou fabriqués à l'aide d'un processus biologique. Les médicaments biologiques peuvent être définis en grande partie par leur méthode de fabrication.

Ceux-ci comprennent entre autres des médicaments préparés à partir des substrats suivants:

- les cultures microbiennes (fermentation),
- des cultures de cellules végétales ou animales (y compris celles résultant de techniques de recombinaison d'ADN ou d'hybridome),
- d'extraction de tissus biologiques et
- de propagation d'agents vivants sur des embryons ou des animaux.

Le MCC précise que certains produits biologiques bien caractérisés et de faibles masses moléculaires, peuvent être exclus par décision spécifique du MCC du statut du médicament biologique. Dans ce cas, ces médicaments ne seront pas examinés selon le processus d'évaluation des médicaments biologiques.⁸⁸

La réglementation des médicaments biologiques en Afrique du Sud

La réglementation des médicaments est régie par la loi n° 101 de 1965 sur les médicaments et ses différents amendements et des règlements établis en vertu de cette loi.^{89,90} Aucune disposition explicite concernant les médicaments biologiques n'a été incorporée dans la législation sud-africaine. En vertu de la loi, les médicaments biologiques sont réglementés comme tout autre médicament. Néanmoins, le Conseil de contrôle des médicaments (MCC) dispose d'un comité spécifique traitant des demandes d'AMM pour les médicaments biologiques. Afin de s'assurer de la conformité des demandes d'AMM des industriels, le MCC met à disposition des demandeurs d'AMM différentes lignes directrices.⁹¹

2.1.2.4.4 Processus d'harmonisation au Moyen-Orient

Conseil de coopération des États arabes du Golfe

Le Conseil de coopération des États arabes du Golfe (GCC pour *Gulf Council Cooperation* en anglais) est une organisation régionale regroupant six monarchies arabes et musulmanes du golfe Persique : l'Arabie saoudite, l'Oman, le Koweït, le Bahreïn, les Émirats Arabes Unis et le Qatar.

En 1999, un comité de coopération pour l'enregistrement des médicaments (GCC-DR pour *Gulf Council Cooperation on Drug registration* en Anglais) a été instauré. L'objectif du GCC-DR est de travailler ensemble au moyen d'une procédure d'enregistrement centralisée des médicaments, afin de fournir aux sept États membres des médicaments sûrs et efficaces à un prix raisonnable.

Les lignes directrices harmonisées pour l'enregistrement des médicaments établies par le GCC-DR utilisent principalement les directives de l'ICH comme base. Toutefois, d'autres directives internationales, ainsi que certains documents techniques régionaux et nationaux (par exemple, l'UE, les États-Unis) sont également utilisés comme référence. Ces lignes directrices harmonisées sont disponibles auprès du bureau exécutif du CCG à Riyad, en Arabie Saoudite.

Lors de la procédure d'enregistrement centralisée, le dossier d'AMM est soumis en plusieurs exemplaires au bureau exécutif. Une fois jugé complet, le dossier est envoyé à deux États membres pour évaluation. Pour les autres États membres, l'examen du dossier est facultatif.

Parallèlement à la transmission des dossiers d'enregistrement aux États membres, des échantillons du produit sont envoyés à l'un des quatre laboratoires (Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, Koweït ou Oman) accrédités par le GCC-DR et une inspection des bonnes pratiques de fabrication par trois membres du GCC-DR est réalisée sur le site de production.

Une décision sur l'enregistrement des médicaments est prise à la suite de l'examen des rapports d'évaluation des deux États membres lors d'une réunion du Comité de pilotage, et sur la base d'un rapport de laboratoire confirmant la qualité du produit. Un certificat national d'enregistrement des médicaments de chaque État doit ensuite être obtenu au moyen de procédures administratives propres à chaque État.

L'enregistrement par la procédure GCC-DR offre l'avantage d'une soumission directe par l'entreprise auprès du bureau exécutif sans avoir besoin d'un représentant/agent local. Les soumissions peuvent être faites sans rendez-vous, la documentation requise est harmonisée pour les sept États du GCC.⁹²

2.2 La stratégie des soumissions simultanées

Les Etats-Unis et l'Union Européenne restent les plus importants marchés en termes de vente de produits pharmaceutiques à l'échelle mondiale. L'obtention d'une AMM aux Etats-Unis (45 % des ventes en 2016) et dans l'Union Européenne (21 % des ventes en 2016), reste aujourd'hui le principal objectif des entreprises pharmaceutiques. Ces entreprises soumettent leur dossier d'enregistrement, quasi simultanément sur les deux marchés. Ils élaborent une stratégie globale qui inclut le développement et la préparation d'un dossier d'AMM répondant aux requis et exigences des deux autorités distinctes: la FDA pour les Etats-Unis et l'EMA pour l'Union Européenne.

Alors que les ventes de médicaments stagnent dans les pays développés, les pays « *pharmerging* » enregistrent une croissance à deux chiffres sur ce même marché. En 2016, leur part du marché en matière de produits pharmaceutiques dépassait celle des principaux marchés européens. Les laboratoires y enregistrent leurs produits selon des stratégies différentes de celles des décennies précédentes.

D'une stratégie qui consistait à enregistrer un médicament dans les marchés historiques en premier lieu et à adapter ce dossier pour les pays de l'international, la stratégie consiste aujourd'hui à soumettre en parallèle le dossier d'AMM aux Etats-Unis, en Europe et certains pays internationaux y compris des pays « *pharmerging* ».

Cette stratégie de soumission en parallèle nécessite la préparation et la consolidation d'un dossier d'AMM répondant aux exigences de ces différents pays. Mais entre nécessité de protéger ses données confidentielles, exigences réglementaires locales et volonté de raccourcir les délais pour un accès rapide au marché, la commercialisation de médicaments dans ces pays implique de nouvelles contraintes.

Dans ce contexte, il convient donc de discuter des contraintes technico-réglementaires rencontrées pour l'enregistrement des médicaments biologiques/biotechnologiques dans ces pays.⁹³

**PARTIE III : CONTRAINTES TECHNICO-
REGLEMENTAIRES LORS DE L'ENREGISTREMENT
D'UN NOUVEAU MEDICAMENT BIOLOGIQUE, DANS
LE CADRE DE LA STRATEGIE DES SOUMISSIONS
SIMULTANEEES A L'INTERNATIONAL**

3.1 Présentation de l'étude

3.1.1 Objet de l'étude : enregistrement des médicaments

biologiques/biotechnologiques à l'international

Les termes de médicament « issu de la biotechnologie » (*Biotechnology-derived* en anglais) et « issu de l'ADN-recombinant » (*recombinant DNA-derived* en anglais) sont utilisés par les principales autorités de santé pour désigner le sous-ensemble de médicaments biologiques issus de sources biologiques et modifiés par génie génétique. Ces termes sont utilisés à maintes reprises dans les lignes directrices émises par la FDA, l'EMA, et l'ICH. Cette sous-catégorie de médicament biologique se distingue des médicaments biologiques naturels obtenus par voie extractive à partir de sources vivantes.

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux réglementations s'appliquant à l'enregistrement des produits issus de la biotechnologie à l'exception des vaccins et des médicaments de thérapie innovante.

3.1.2 Couverture géographique de l'étude

Dans le cadre de cette étude, une liste de onze pays a été établie. Ces pays ont été sélectionnés selon deux critères :

- l'intérêt commercial du marché (voir partie II) et
- la possibilité de soumettre un dossier d'AMM sans le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) d'un pays de référence.

Le CPP est un document administratif émis par une autorité de santé, pour un produit pharmaceutique donné, selon la procédure établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ce document atteste que :

- le produit pharmaceutique est autorisé à la commercialisation dans le pays certificateur ou la raison pour laquelle l'autorisation n'a pas été accordée;
- les sites de fabrication sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) du pays certificateur.

Pour être un pays certificateur, le pays doit disposer :

- d'un système national d'octroi d'AMM reconnu comme efficace pour les produits pharmaceutiques,
- de BPF conformes à celles établies par l'OMS, auxquelles les fabricants sont tenus de se conformer,

- de contrôles efficaces pour s'assurer de la qualité des produits pharmaceutiques enregistrés ou fabriqués dans le pays, y compris l'accès à un laboratoire indépendant de contrôle qualité,
- d'un service national d'inspection pharmaceutique ayant la compétence et les ressources pour évaluer si les BPF sont respectées, ainsi que pour réaliser des inspections dans le cas de plaintes pour des défauts de qualité potentiellement graves ou d'autres dangers,
- de la capacité administrative de délivrer des certificats et d'aviser l'OMS et d'autres parties concernées en cas de défauts potentiellement graves.⁹⁴

La liste des pays de référence défini par l'OMS comprend les pays membres de l'Union Européenne, le Japon, les Etats-Unis, la Suisse, le Canada, l'Australie, la Norvège, l'Island et le Lichtenstein.⁹⁵

Dans certains pays, la présentation d'un CPP d'un pays de référence est un requis préalable à l'enregistrement d'un produit pharmaceutique. L'exigence ou non de la présentation d'un CPP d'un pays de référence lors de la demande d'une AMM pour les pays de l'étude est présentée dans le tableau suivant.

Table 2: exigence d'un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) lors de la demande d'une AMM pour un produit biotechnologique pour les pays de l'étude

	AMERIQUE LATINE					ASIE							EURASIE			AFRIQUE ET MOYEN-ORIENT				
	Brésil	Mexique	Argentine	Colombie	Chili	Chine	Inde	Pakistan	Bangladesh	Indonésie	Vietnam	Philippines	Russie	Kazakhstan	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite	Egypte	Nigeria
CERTIFICAT PRODUIT PHARMACEUTIQUE																				
CPP requis pour la demande d'une AMM																				
CPP requis pour l'octroi final d'une AMM																				
CPP non requis																				

3.1.2.1 Absence de CPP requis pour l'octroi d'une l'AMM

La présentation d'un CPP n'est pas requise lors de la demande d'une AMM dans les pays *pharmerging* suivants :

- le Mexique,
- l'Argentine,
- la Chine,
- l'Afrique du Sud,
- la Russie et
- l'Arabie Saoudite.

Au Mexique, le COFEPRIS accepte les demandes d'AMM sans présentation d'un CPP si des données d'études cliniques réalisées sur des patients mexicains sont fournies lors de la demande d'AMM.⁴⁹ Sur le même modèle, en octobre 2017, la CFDA (Chine) a publié l'ordonnance n° 35. D'après cette ordonnance, pour l'enregistrement de nouveaux médicaments chimiques ou biologiques thérapeutiques, l'exigence d'une AMM dans le pays de l'entreprise pharmaceutique étrangère est supprimée, à condition que des études cliniques aient été réalisées en Chine.⁹⁶

En Argentine, le décret n° 150/92 prévoit que si la commercialisation d'un médicament a été approuvée dans l'un des pays visés à l'annexe I dudit décret, une entreprise peut demander une AMM, en fournissant des informations minimales et la preuve de l'octroi de l'AMM (le CPP). La liste des pays comprend, entre autres, le Danemark, le Japon, les États-Unis, l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne, l'Italie et la France.⁹⁷ En l'absence de CPP, un dossier complet doit être soumis afin de permettre une évaluation complète de celui-ci par l'ANMAT.⁹⁸

En Arabie Saoudite, lorsque le produit n'est pas enregistré dans un pays de référence, la SFDA a défini une durée d'évaluation plus longue du dossier d'AMM. Pour les médicaments biologiques, la durée d'évaluation est établie à 415 jours au lieu des 290 jours pour les demandes d'AMM avec CPP.⁸⁵

Enfin, la présentation d'un CPP n'est pas un préalable aux demandes d'une AMM en Russie et en Afrique du Sud.^{99, 100}

3.1.2.2 CPP requis pour l'octroi final d'une l'AMM

La présentation d'un CPP lors de la demande d'une AMM est requise pour les pays *pharmerging* suivants :

- le Brésil,
- l'Inde,
- l'Indonésie,
- la Turquie,
- l'Algérie.

Cependant, dans la pratique, il est possible de communiquer ce document au cours de la revue du dossier d'AMM par les différentes agences. Par conséquent, il est possible de soumettre un dossier d'AMM en parallèle des soumissions dans les marchés historiques, mais la communication de ce document est nécessaire afin d'obtenir l'approbation finale.

3.1.2.3 CPP requis dès la demande d'AMM

La majorité des autres pays *pharmerging* n'acceptent pas de demande d'AMM sans la présentation d'un CPP au moment de la soumission du dossier. En effet, de nombreuses autorités de santé ne disposent pas des ressources et ni de l'expertise suffisantes pour l'évaluation d'un dossier d'AMM complet.

Ces pays s'appuient sur l'évaluation des autorités de santé de certains pays ou régions dont les compétences sont reconnues. La stratégie des soumissions simultanées ne peut donc pas être appliquée pour ces pays.

Par conséquent, la liste des onze pays étudiés dans le cadre de l'étude est la suivante : la Chine, le Brésil, l'Inde, la Russie, la Turquie, le Mexique, l'Argentine, l'Arabie Saoudite, l'Afrique du Sud, l'Algérie et l'Indonésie.

Note : la Pologne et la Roumanie, deux pays également pharmerging n'ont pas été étudiés, car dans le cas d'un produit biotechnologique, la procédure d'autorisation de mise sur le marché est obligatoirement centralisée (voir partie 2.1.1.2.2).

3.1.3 Couverture scientifique de l'étude

Les informations sur la qualité d'un produit pharmaceutique sont présentées dans le Module 3 du dossier (format CTD) et portent sur la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini. Ce module est également dénommé CMC pour *Chemistry, Manufacturing and Controls* en anglais.

Comme le Module 4 (études pré-cliniques) et le Module 5 (études cliniques), qui permettent d'évaluer la Sécurité et l'Efficacité du médicament, le Module 3 est tout aussi important pour une demande d'AMM, puisqu'il va permettre d'évaluer la Qualité. Les médicaments peuvent se voir refuser l'autorisation de commercialisation si la qualité du produit et le procédé de fabrication ne répondent pas suffisamment aux exigences des autorités de santé.

L'objet de ce travail est d'étudier les requis qualité pour l'enregistrement de médicaments biotechnologiques. Il ne couvre pas la partie sur les essais cliniques et précliniques. Les exigences en termes d'inspections des sites de production ainsi que de contrôles analytiques de la qualité des médicaments, réalisés par les autorités de santé dans le cadre de l'évaluation de la qualité lors de la demande d'AMM sont également discutées dans cette étude.

3.2 Résultats de l'étude : présentation des contraintes technico-réglementaires lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament biologique, dans le cadre de la stratégie des soumissions simultanées à l'international

3.2.1 Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament biotechnologique dans plusieurs pays, les dossiers d'AMM soumis auprès des différentes autorités de santé ne sont pas identiques. **Le format**, soit l'organisation des informations au sein du dossier, et/ou **le contenu**, soit le niveau de détail des informations à fournir au sein du dossier, diffèrent et sont principalement définis selon deux critères :

- les réglementations en matière de protection des données et de propriétés intellectuelles,
- les réglementations et les lignes directrices locales qui définissent le format et les informations à instruire dans le dossier d'AMM.

Table 3: facteurs définissant la catégorie de dossier d'AMM utilisée pour l'enregistrement d'un médicament biologique pour les pays de l'étude

	AMERIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Brésil	Mexique	Argentine	Chine	Inde	Indonésie	Russie	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
FORMAT DU DOSSIER D'AMM											
ICH CTD											
ASEAN CTD											
Absence de spécification											
Format local											
CONTENU DU DOSSIER D'AMM											
• Réglementations en matière de protection des données et de propriétés intellectuelles											
Brevet											
Extension de la durée du brevet											
Exclusivité des données (DPE)											
• Réglementations et lignes directrices locales définissant les informations à instruire dans le dossier d'AMM											
I – Faible											
II - Moyenne											
III – Elevée											

3.2.1.1 Le format du dossier d'AMM

3.2.1.1.1 Le format ICH CTD

Le format de dossier d'AMM utilisé dans la majorité des pays est le format « Document Commun Technique » (CTD pour *Commun Technical Document* en anglais). L'organisation et le contenu du dossier d'AMM au format CTD sont définis par la ligne directrice ICH M4 et ceux du module qualité (module 3) sont définis par la ligne directrice ICH M4Q (R1).^{101,102} Ce format de dossier est utilisé pour les demandes d'AMM pour les pays membres de l'ICH, soient l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis.

Le format CTD a également été adopté par certains pays non-membres de l'ICH : la Turquie⁷⁷, l'Afrique du Sud¹⁰³, l'Algérie¹⁰⁴ et l'Arabie Saoudite¹⁰⁵.

3.2.1.1.2 Le format ASEAN CTD

En Indonésie, c'est le format Document Technique Commun ASEAN (ACTD pour *Asean Commun Technical Document* en anglais) qui est requis.¹⁰⁶ Il s'agit d'un format commun à plusieurs pays d'Asie du Sud : l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Brunei, le Vietnam, le Laos, la Birmanie et le Cambodge. Le format ACTD est décrit par la ligne directrice du même nom, publiée par l'association des nations d'Asie du sud-est (voir partie 2.1.2.2.4). Ce format présente des similarités avec le format CTD mais la granularité des deux formats est différente comme présenté dans le tableau suivant.¹⁰⁷

Table 4: différences entre format CTD et ACTD du dossier d'AMM

	ICH CTD	Asean CTD
Partie administrative	Module 1	Part I
Sommaire et résumé	Module 2	Incorporé dans parties II à IV
Partie qualité	Module 3	Part II
Partie non-clinique	Module 4	Part III
Partie clinique	Module 5	Part IV

3.2.1.1.3 Absence de spécification

Dans certains pays, notamment d'Amérique Latine tels que le Brésil⁴⁵ et le Mexique⁵⁰, ainsi qu'en Russie⁷³, aucun format particulier de dossier n'est stipulé dans les réglementations ou lignes directrices de ces pays. En pratique, la présentation d'un dossier d'AMM au format CTD est acceptée par les autorités de santé de ces pays.

A noter que l'implémentation de la réglementation supranationale au sein des pays membres de l'UEEA (voir partie 2.1.2.3.3) permettra la mise en place du dossier d'AMM au format CTD en Russie.¹⁰⁸

3.2.1.1.4 Format local

Certains pays exigent un format de dossier d'AMM spécifique, autrement dit un format local. En Inde, le format du dossier d'AMM se rapproche du format CTD. Cependant, il diffère du format défini par l'ICH par l'ajout de sections spécifiques pour les médicaments biologiques. Le tableau suivant illustre un exemple de la spécificité du dossier d'AMM indien pour la section portant sur les informations générales du principe actif (3.2.S.1).

Table 5: Différences entre ICH CTD et CTD indien sur le contenu du dossier d'AMM
- exemple des informations générales sur le principe actif -

ICH CTD	Inde CTD
3.2.S.1 General Information	3.2.S.1 General information, starting materials and raw materials
3.2.S.1.1 Nomenclature	3.2.S.1.1 Trade and/or non-proprietary name(s) of the drug substance
3.2.S.1.2 Structure	3.2.S.1.2 Structural formula, molecular formula and relative molecular weight
3.2.S.1.3 General Properties	3.2.S.1.3 Description and characterization of drug substance
	3.2.S.1.4 General Description And History of starting material
	3.2.S.1.5 General description of raw materials
	3.2.S.1.6 Analytical certificates signed by the manufacturer and the applicant for registration

L'Argentine et la Chine disposent également de formats spécifiques de dossier d'AMM mais qui diffèrent significativement du format CTD (voir annexe 1 pour l'exemple de l'Argentine).^{53,61}

3.2.1.2 Le contenu du dossier d'AMM

3.2.1.2.1 Brevet et protection des données confidentielles

A des fins de protection contre la concurrence, le contenu du dossier d'AMM est défini stratégiquement par les entreprises. Ce contenu est défini en fonction :

- de la législation locale en matière de propriétés intellectuelles (brevets et extensions) notamment pour les procédés de fabrication,
- et de la protection des données lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament (exclusivité des données) dans ces différents pays.

Brevet et extension de la durée des brevets

Un brevet est un droit de propriété intellectuelle délivré à un inventeur pour empêcher d'autres parties de fabriquer, d'utiliser, d'offrir à la vente ou vendre l'invention. Cette protection est octroyée pour une durée limitée en échange de la divulgation publique de l'invention à l'issue de l'expiration de la période de celui-ci. Généralement, la protection conférée par un brevet est limitée à 20 ans. Elle commence dès le dépôt du brevet. Pour les médicaments, la durée de protection effective est souvent plus courte, car le dépôt de brevet est souvent réalisé avant même que les essais précliniques aient commencé. Cette durée de protection est devenue de plus en plus courte, notamment pour les médicaments biotechnologiques dont les procédés de fabrication sont plus complexes et dont le développement nécessite davantage de temps comparé aux médicaments conventionnels.

Compte tenu de la particularité des médicaments, la durée de protection conférée par un brevet pour un médicament peut être étendue à cinq années supplémentaires dans les pays membres de l'Union Européenne (par application du règlement européen numéro 469/2009), par la demande d'un certificat de protection complémentaire.¹⁰⁹

La mondialisation du marché et l'action de divers traités internationaux tel que l'Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) a permis d'intégrer les droits de propriété intellectuelle (droits d'auteur, marques de fabrique ou de commerce, brevets, etc.) au sein de nombreux pays à l'international. Les droits conférés par un brevet sont implémentés dans les onze pays étudiés. Cependant, on peut observer que dans ces onze pays il n'existe pas d'extension de brevet similaire à celle observée au sein de l'Union Européenne.¹¹⁰

Exclusivité des données

Une seconde mesure de protection contre la concurrence existe pour les médicaments : la période d'exclusivité des données (DPE pour *Data Protection Exclusivity* en Anglais). Cette période représente le nombre d'années pendant lesquelles les concurrents, les fabricants de médicaments biosimilaires, doivent attendre avant de pouvoir s'appuyer sur les données du dossier d'AMM du médicament biologique original, pour prouver « l'équivalence » de leurs produits dans le cadre d'une demande d'AMM.

Les Etats-Unis, premier développeur mondial de médicaments biologiques, offrent la meilleure DPE. Les législateurs américains ont établi une DPE de **12 années** à partir de l'octroi d'une AMM, lors du vote en 2010 de la « *Loi sur la Protection des Patients et les Soins Abordables* ». ¹¹¹

Dans les pays membres de l'Union Européenne, les médicaments à usage humain ayant bénéficié d'une AMM par procédure centralisée (dont les produits biotechnologiques), bénéficient d'une période d'exclusivité de **8 + 2 + 1 années** :

- **huit années** de protection pendant lesquelles personne ne peut accéder ou faire référence au dossier d'AMM,
- **deux années** de protection pendant lesquelles il est possible de faire référence au dossier d'AMM mais il n'est pas possible d'obtenir d'AMM sur cette base (exclusivité commerciale),
- **une année** de protection supplémentaire, si pendant la période des 8 ans une nouvelle indication thérapeutique est accordée et que celle-ci apporte un avantage important. ³⁶

Dans les pays où existe une législation en matière de protection des données tels que la Turquie ou l'Arabie Saoudite, le dossier utilisé pour une demande d'AMM pourra donc contenir un niveau d'information similaire aux dossiers soumis en Europe et aux Etats-Unis.

En revanche, pour l'ensemble des autres pays dans lesquels aucune législation n'existe en matière de protection des données, il est nécessaire d'adapter le contenu du dossier en fonction des exigences de ces différents pays tout en s'assurant des éventuels risques relatifs à la divulgation de certaines informations à la concurrence. ¹¹²

Il est intéressant de noter qu'au Mexique, le COFEPRIS a publié un décret interne pour instaurer une durée de protection des données. Cependant, cette protection ne concerne que les produits pharmaceutiques traditionnels et n'inclut pas les produits pharmaceutiques biologiques. Ces dernières années, des sociétés pharmaceutiques ont demandé et obtenu, par des actions en justice, l'équivalence d'une protection DPE *de facto* pour des produits pharmaceutiques biologiques. ¹¹³

3.2.1.2.2 Exigences locales des autorités de santé

Le contenu du dossier d'AMM soumis dans chaque pays est défini par les informations requises par les réglementations et lignes directrices de ces pays. Dans la Table 3, le niveau de détail a été noté de manière subjective de I pour un niveau faible à III pour un niveau élevé d'information, sur la base des réglementations et lignes directrices présentées dans la partie II

De plus, certaines de ces exigences peuvent être différentes des exigences ICH. Parmi elles, on peut citer :

- la qualification et la validation du transport (principe actif depuis son lieu de fabrication jusqu'au lieu de fabrication du produit fini et produit fini jusqu'au lieu de commercialisation) au Brésil. Il s'agit d'une exigence spécifique à l'enregistrement des médicaments biologiques. L'ANVISA a développé le guide n° 02/2015 pour la validation du transport des produits biologiques.¹¹⁴
- La présentation d'une description complète du processus aseptique ou de stérilisation en Afrique du Sud.⁸⁸
- Les informations à fournir relatives aux matériaux utilisés pour le conditionnement des médicaments en Arabie Saoudite. Pour ce faire, la SFDA a développé une ligne directrice qui définit les recommandations sur le type de matériaux à utiliser.¹¹⁵
- L'utilisation des matières colorantes autorisées par le Codex Alimentaire Turc.⁷⁶

3.2.2 Les inspections des sites de fabrication

Destinés à soigner, les médicaments, plus que tout autre produit, sont soumis à des règles strictes en matière de qualité et de sécurité. Lors de la fabrication, les risques encourus sont par exemple liés à des risques de contamination croisée (par un autre produit ou par un contaminant externe) ou encore à des risques de confusion au niveau de l'étiquetage et de l'identification des composants.

Pour les médicaments biologiques, le risque de contamination est particulièrement élevé de par l'implication directe d'organismes vivants au cours de la fabrication. Un incident au cours du procédé de production entraînant une contamination nécessite la destruction et la décontamination de tout le fermenteur, avec des risques de rupture de stock du produit et des pertes pouvant se chiffrer à plusieurs millions d'euros. .

Ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP pour *Good Manufacturing Practices* en anglais) qui encadrent la fabrication des médicaments. Ces règles en matière de fabrication, de contrôle et d'assurance qualité stipulent les exigences minimales à suivre afin de s'assurer que lors de la fabrication d'un médicament, les précautions prises en matière de qualité sont suffisantes pour ne pas exposer le patient à un risque potentiel.

Afin de s'assurer du suivi de ces règles par les sites de production, certaines autorités de santé réalisent des inspections à l'issue desquelles elles octroient un certificat attestant du bon respect des BPF. Dans certains pays, la présentation de ce certificat, octroyé par l'autorité de santé de référence, est un préalable à l'obtention d'une AMM.

Table 6: exigences d'une inspection des sites de production et adhérence au processus d'harmonisation PIC/S pour les pays de l'étude

	AMERIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Brésil	Mexique	Argentine	Chine	Inde	Indonésie	Russie	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
INSPECTION DES AUTORITES DE SANTE LOCALES											
Requise	Applicable	Applicable	Applicable	Applicable			Applicable	Applicable			Applicable
Non requise					Applicable	Applicable			Applicable	Applicable	
MEMBRES PIC/S											
Oui		Applicable	Applicable			Applicable		Applicable	Applicable		
Non	Applicable			Applicable	Applicable		Applicable			Applicable	Applicable

Légende
 Applicable

3.2.2.1 Inspections et harmonisation des Bonnes Pratiques de Fabrication

Le Programme de Coopération en matière d'Inspection Pharmaceutique (PIC/S) a été fondé en 1995. Il s'agit d'un accord de coopération entre plusieurs autorités de santé dans le domaine des BPF des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Le PIC/S vise à harmoniser les procédures d'inspection dans le monde entier en élaborant des normes communes dans le domaine des BPF. Il vise également à faciliter la coopération et la mise en réseau entre les autorités compétentes, renforçant ainsi la reconnaissance mutuelle des inspections. Cette organisation promulgue des normes et des lignes directrices BPF harmonisées à destination des différentes autorités de santé.

Aujourd'hui, le PIC/S compte 49 autorités du monde entier dont les cinq pays de l'étude suivants:

- l'ANMAT (Argentine) : adhésion en janvier 2008,
- le COFEPRIS (Mexique) : adhésion en janvier 2018,
- le BPOM (Indonésie) : adhésion en juillet 2012,
- le TMMDA (Turquie) : adhésion en janvier 2018,
- le MCC (Afrique du Sud) : adhésion en juillet 2007.¹¹⁶

Dans ce sens, lors de l'enregistrement d'un médicament en Afrique du Sud, le MCC s'appuie sur les rapports d'inspections des autorités de santé des autres membres PIC/S. Ces rapports doivent être communiqués dans le dossier d'AMM.¹¹⁷

L'agence de santé indonésienne ne réalise pas d'inspection des sites de production. Afin de s'assurer de la conformité des sites de production aux BPF applicables en Indonésie, le fabricant doit communiquer un certain nombre de documents concernant les sites de production afin que l'autorité réalise une inspection « sur papier ». La réalisation d'une inspection peut être organisée dans la mesure où le BPOM l'estime nécessaire, par exemple si le certificat BPF fourni ne provient pas d'un membre PIC/S.⁶⁷

Cependant, il faut noter qu'il n'y a aucune obligation pour les membres PIC/S de reconnaître les inspections des autres membres de l'organisation.¹¹⁸ Ainsi, l'Argentine, le Mexique et la Turquie, bien que membres PIC/S, exigent une inspection de leurs autorités compétentes.

En Argentine et en Turquie, l'inspection par les autorités compétentes, de l'ensemble des sites de productions impliqués dans le processus de fabrication, constitue une étape supplémentaire dans l'évaluation de la demande d'AMM d'un médicament biologique.^{45, 53}

Le COFEPRIS (Mexique) reconnaît les inspections réalisées par les autorités de santé suivantes (toutes membres PIC/S) :

- FDA (Etats-Unis),
- Santé Canada (Canada),
- Therapeutic Goods Administration (TGA, Australia),
- EMA (Union Européenne),
- Swissmedic (Suisse),
- ANVISA (Brésil),
- Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW, Japan),
- Ministry of Food and Drug Safety of the Republic of Korea (MFDS, Corée du Sud).

Le certificat BPF octroyé pour les sites de production du principe actif et le produit fini par l'une de ces agences est considéré comme valide lors de l'enregistrement au Mexique d'un médicament classifié à bas risque. Cependant, dans le cas des médicaments classifiés à haut risque, dont les médicaments biotechnologiques, une inspection du COFEPRIS est requise en supplément.¹¹⁹

3.2.2.2 Inspections et non-harmonisation des Bonnes Pratiques de Fabrication

Pour les pays n'adhérant pas au processus d'harmonisation PIC/S, les BPF locales doivent être appliquées. Ces recommandations peuvent différer ou non des recommandations harmonisées PIC/S. Les sites de production doivent alors apporter une attention particulière lors de la préparation de ces inspections afin de s'assurer de leur conformité avec les BPF en vigueur dans ces pays.

Dans le cadre de notre étude, les pays non adhérent PIC/S et qui requièrent une inspection des autorités sont les suivants :

- **La Chine** dont les exigences relatives à la fabrication des médicaments sont définies par le décret n° 79.¹²⁰
- **Le Brésil** dont les exigences relatives à la fabrication des médicaments sont énoncées dans la résolution n° 17 de 2010 modifiée en 2015 par la résolution n° 33.^{45, 46}
- **La Russie** : depuis 2016, toutes les entreprises pharmaceutiques souhaitant commercialiser un médicament ou procéder à une modification du dossier d'AMM (variations), doivent être en mesure de fournir un certificat BPF émis par le Ministère de l'Industrie et du Commerce de Russie. L'inspection des sites de productions est réalisée par FSI SID & GP (pour *State Institute of Drugs and Good Practices* en anglais).
- En **Arabie Saoudite**, l'inspection des sites de production constitue une étape à l'évaluation de la demande d'AMM pour toute catégorie de médicaments. A noter que l'Arabie Saoudite ne reconnaît que les inspections réalisées par les agences de santé membres du GCC (voir partie 2.1.2.4.4), et qui sont réalisées selon le guide émis par le SFDA.^{84,121}

3.2.2.3 Absence d'inspection des autorités de santé

Enfin, lors de l'enregistrement d'un médicament, certains pays s'appuient sur l'inspection réalisée par les agences de santé dites de référence. Dans ce sens, l'agence de santé indienne et l'agence de santé algérienne s'appuient sur les inspections réalisées par des pays de références définies selon l'OMS.^{63,104}

3.2.2.4 Inspection des autorités de santé : autres considérations

Document « état d'un établissement pharmaceutique fabricant/importateur » - Site Master File

La demande d'une inspection par l'une de ces autorités fait généralement l'objet d'une requête distincte à celle d'une AMM. Ces demandes sont généralement réalisées via le dépôt d'un document nommé « état d'un établissement pharmaceutique fabricant/importateur » (SMF pour *Site Master Files* en anglais). Un SMF est un document préparé par un site de production qui fournit des informations factuelles sur la production et le contrôle des opérations de fabrication sur un site donné et qui doit également démontrer le suivi des bonnes pratiques de fabrication.

Retard dans la réalisation des inspections par les autorités de santé

En fonction des pays, le processus d'accréditation peut prendre entre un et trois ans pour les produits pharmaceutiques fabriqués en dehors du pays. En raison de la capacité quelquefois limitée de certaines autorités à mener leurs inspections en temps opportun, ceci entraîne des délais additionnels dans le processus global d'évaluation et d'obtention de l'AMM.

Multiplication des inspections et questions des autorités de santé

L'existence de différentes BPF en vigueur et la réalisation de ces inspections peuvent créer de fortes contraintes au niveau des sites de production, en cas de multiplication des inspections ou de questions soulevées au cours de ces dernières.

3.2.3 Les études de stabilité des médicaments biologiques

Les études de stabilité sont essentielles lors du développement pharmaceutique. Elles permettent l'évaluation de la stabilité d'une substance active et d'un produit fini sous l'influence d'une variété de facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Sur la base des données de ces études, le fabricant établit notamment les conditions de stockage et la durée de conservation de la substance active et du produit fini.

Pour les médicaments biologiques, dans lesquels les substances actives sont généralement des protéines et/ou des polypeptides, les conditions de stockage ont un fort impact sur leur activité et leur stabilité. En effet, à certaines températures, des dégradations telles que l'oxydation ou la dégradation protéolytique des protéines se produisent. Une conservation en dehors des conditions de stockage préétablies par le fabricant, entraîne donc souvent leur dégradation et/ou leur perte d'activité. Une sensibilité à laquelle il convient d'accorder une attention particulière. Le programme de test ainsi que les résultats présentés dans le dossier d'AMM doivent être suffisants pour assurer le maintien de la qualité du médicament (pouvant impacter son efficacité et sa sécurité), pendant la période de conservation définie.

Il existe plusieurs catégories d'études de stabilité :

Les études de stabilité à long terme : ces études sont réalisées dans les conditions de stockage recommandées par le fabricant. Elles ont pour objectif d'évaluer les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un produit pharmaceutique jusqu'à la date d'expiration prévue et, éventuellement après. Les résultats sont utilisés pour établir ou / et confirmer la durée de conservation ainsi que les conditions de stockage recommandées.

Les études de stabilité accélérées : ces études visent à accélérer les processus de dégradation chimiques, biologiques et/ou physiques d'un produit pharmaceutique dans des conditions de stockage plus drastiques. L'exposition de la substance active ou du produit pharmaceutique à des conditions plus drastiques permet de mettre en évidence le profil de dégradation des produits et d'identifier les meilleurs indicateurs de la stabilité du produit qui devront être surveillés. Ces études se déroulent sur des durées plus courtes que les études à long terme, six mois dans la majorité des recommandations.

Les études de stress : ces études visent à accélérer les processus de dégradation d'un produit pharmaceutique dans des conditions de stockage plus drastiques que celles des études accélérées. Ces études permettent de mettre en évidence le profil de dégradation des produits et de confirmer les meilleurs indicateurs de la stabilité du produit qui devront être surveillés lors des études à long terme et accélérées. Elles permettent également d'évaluer l'impact des expositions courtes dans des conditions extrêmes. Ces expositions ponctuelles peuvent se produire pendant le transport et/ou le stockage de la substance active ou du produit pharmaceutique.

Les études de stabilité et leurs résultats sont des critères importants dans l'évaluation des dossiers d'AMM. Des lacunes sont régulièrement identifiées par certaines agences par rapport à leurs exigences locales : quantité insuffisante de données (nombre de lots étudiés insuffisants), études incomplètes, manque d'études dans les conditions climatiques du pays, omission des dates de début et de fin des études, omission du contrôle de l'humidité relative ou manque d'études de stabilité dans les conditions de stress pour les produits biologiques / produits biotechnologiques.³⁹

Les Table 7 et Table 8 présentent les exigences en termes d'études de stabilité à présenter dans le dossier d'AMM pour les onze pays de l'étude.

Table 7: études de stabilité à réaliser sur principe actif pour les pays de l'étude

	AMERIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Bésil	Mexique	Argentine	Chine ^{iv}	Inde	Indonésie	Russie ^{iv}	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
Légende											
				Applicable							
				Applicable sous certaines conditions							
ETUDES A REALISER											
Etude à long terme											
Etude accélérée											
Etude de stress											
CONDITION DE STOCKAGE											
Zone I											
Zone II											
Zone III											
Zone IVa											
Zone IVb											
SELECTION DES LOTS											
Lots de développement											
Lots pilots											
Lots de production											
DUREE MINIMALE (Etude à long terme)^v											
6 mois											
12 mois											
jusqu'à péremption											

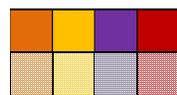
^{iv} Informations non disponibles dans les réglementations locales

^v Durée minimale lors du dépôt d'AMM

Table 8: études de stabilité à réaliser sur le produit fini pour les pays de l'étude

	AMERIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Bésil	Mexique	Argentine	Chine ^{vi}	Inde	Indonésie	Russie ^{vi}	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
ETUDES A REALISER											
Etude à long terme	Applicable	Applicable	Applicable		Applicable	Applicable		Applicable	Applicable	Applicable	Applicable
Etude accélérée	Applicable	Applicable			Applicable	Applicable		Applicable	Applicable	Applicable	Applicable
Etude de stress	Applicable				Applicable	Applicable		Applicable	Applicable sous certaines conditions	Applicable	Applicable
CONDITION DE STOCKAGE											
Zone I						Applicable	Applicable				
Zone II	Applicable	Applicable sous certaines conditions	Applicable			Applicable		Applicable	Applicable		
Zone III						Applicable					
Zone IVa		Applicable		Applicable	Applicable	Applicable			Applicable	Applicable	Applicable
Zone IVb	Applicable					Applicable			Applicable		
SELECTION DES LOTS											
Lots de développement											
Lots pilotes		Applicable sous certaines conditions	Applicable		Applicable	Applicable		Applicable	Applicable	Applicable	Applicable
Lots de production	Applicable	Applicable	Applicable								
DUREE MINIMALE (POUR LE LONG TERME)^{vii}											
6 mois	Applicable				Applicable			Applicable			
12 mois		Applicable			Applicable	Applicable			Applicable	Applicable	Applicable
jusqu'à péremption			Applicable								

Légende



 Applicable

 Applicable sous certaines conditions

3.2.3.1 Les conditions des études de stabilité

Les conditions dans lesquelles les études de stabilité doivent être réalisées varient selon les pays en fonction des exigences, mais également et surtout les conditions climatiques de ces derniers. Certains

^{vi} Informations non disponibles dans les réglementations locales

^{vii} Durée minimale lors du dépôt d'AMM

pays, qui ne disposent pas de conditions climatiques similaires à celles des pays membres de l'ICH (zone II), ont mis en place leurs propres requis concernant les conditions dans lesquelles doivent être réalisées ces études de stabilité.

Dans ce sens, l'OMS a établi une ligne directrice qui définit les conditions des études de stabilité à réaliser en fonction des conditions climatiques des pays. Quatre zones climatiques ont été définies et chaque pays est assigné à une zone climatique.¹²²

Climatic zone	Definition	Criteria Mean annual temperature measured in the open air/ mean annual partial water vapour pressure	Long-term testing conditions
I	Temperate climate	$\leq 15\text{ }^{\circ}\text{C} / \leq 11\text{ hPa}$	21 °C / 45% RH
II	Subtropical and Mediterranean climate	$> 15\text{ to }22\text{ }^{\circ}\text{C} / > 11\text{ to }18\text{ hPa}$	25 °C / 60% RH
III	Hot and dry climate	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C} / \leq 15\text{ hPa}$	30 °C / 35% RH
IVA	Hot and humid climate	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C} / > 15\text{ to }27\text{ hPa}$	30 °C / 65% RH
IVB	Hot and very humid climate	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C} / > 27\text{ hPa}$	30 °C / 75% RH

Figure 16: Zone climatique et conditions des études de stabilité définies par l'OMS¹²²

Brésil

Au Brésil, pour le principe actif, les études de stabilité doivent être réalisées selon les conditions de température et d'humidité locale applicables. Par conséquent, les conditions sont déterminées selon la zone climatique du pays où le ou les sites de production du principe actif sont localisés.

Pour le produit fini, il existe une distinction entre les produits destinés à l'usage hospitalier ou non. Pour les premiers, les études de stabilité doivent être fournies selon les conditions de la zone II. Pour les médicaments hors usages hospitaliers, les conditions de la zone IVb doivent être appliquées.¹²³

Mexique

Au Mexique, il est possible de communiquer des études de stabilité à long terme des zones II ou IVa. Cependant, si les études de stabilité à long terme sont réalisées sous des conditions de la zone II et que des changements significatifs se produisent au cours des études de stabilité accélérées, des études intermédiaires à $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ RH}$, soit la zone IVa, doivent être réalisées. Ces études intermédiaires doivent être réalisées au minimum sur 6 mois et présentées au moment de la demande d'AMM.¹²⁴

Inde

Selon l’OMS, l’Inde est assignée à la zone IVb. Cependant, les conditions exigées dans la réglementation indienne sont les suivantes :

- études de stabilité à long terme: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$, et
- études de stabilité accélérée : $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$.

Ces conditions correspondent à celles de la zone IVa.⁶⁴

Indonésie

L’Indonésie, ainsi que l’ensemble des pays ASEAN, sont classés en zone climatique IVb. Cependant, il est possible de communiquer des données de stabilité qui ne correspondent pas à cette zone. Ces données doivent néanmoins être accompagnées de données complémentaires qui intègrent les facteurs suivants :

- toute éventuelle instabilité identifiée au cours des études,
- les données dans des conditions accélérées,
- l’information sur le conditionnement utilisé (s’il fournit plus de protection).

De plus, la recommandation « conserver en-dessous de 30°C et protéger de l’humidité » doit être mentionnée sur le conditionnement des médicaments à conserver à température ambiante.¹²⁵

Afrique du Sud

Selon l’OMS, l’Afrique du Sud est assignée à la zone IVa. Cependant, des résultats d’études de stabilité réalisées dans les conditions des zones II ou IVb sont également acceptées lors de la demande d’une AMM.¹²⁶

Algérie

Selon l’OMS, l’Algérie est assignée à la zone II. Cependant, les conditions des réglementations algériennes sont les suivantes :

- étude de stabilité à long terme : $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$, et
- étude de stabilité accélérée : $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$.

Ces conditions correspondent à celles de la zone IVa.¹²⁷

En Chine et en Russie, aucune indication n’est faite dans les réglementations ou lignes directrices.

Conditions de stockage et zone climatique : autres considérations

Il est intéressant de noter que, du fait de leur nature, la majorité des médicaments biologiques sont généralement thermosensibles et moins stables que les médicaments traditionnels. Des conditions de température extrêmes peuvent conduire à la dénaturation des protéines et induire une formation irréversible d'agrégats protéiques. L'agrégation des protéines peut augmenter l'immunogénicité qui contribue au risque de réactions indésirables et à la réduction de l'efficacité de ces médicaments. Par conséquent, pour une grande partie des médicaments biologiques, les conditions de conservation recommandées par les fabricants sont souvent entre 2° et 8° (au réfrigérateur).

Pour ces produits, les études de stabilité à réaliser, dans les onze pays de l'étude et quelle que soit la zone climatique à laquelle ils appartiennent, sont les suivantes :

- étude de stabilité à long terme : + 5°C ± 3°C
- étude de stabilité accélérée: + 25°C ± 2°C/60 % RH ± 5 % RH

Or, en se basant sur l'ICH Q1A relative aux études de stabilité, « les conditions de stockage et la durée des études choisies doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit ». ¹²⁸ Cette dernière exigence est un défi pour le fabricant, qui doit être en mesure d'assurer la qualité de son médicament à toutes les étapes, même après la fin de la chaîne d'approvisionnement. En accord avec les bonnes pratiques de distribution (BPD ou GDP pour *Good Distribution Practice* en anglais), le transport de médicaments entre fabricants, grossistes et pharmacies doit être suivi pour garantir le respect de la chaîne du froid tout au long de la chaîne de distribution. Néanmoins, de courtes expositions en dehors des conditions de conservation recommandées peuvent se produire. Il est donc nécessaire d'étudier l'impact de ces expositions ponctuelles à température ambiante. Conscientes de cette problématique, certaines autorités dont notamment le Brésil, ont élaboré des guides de qualification des conditions de transport pour cette catégorie de médicaments (voir 3.2.1.2.2). Le Brésil requiert que ces études d'excursion de température soient réalisées à température ambiante locale. De plus, après que le médicament quitte l'environnement contrôlé de la distribution pharmaceutique, il est pris en charge par le patient qui n'est pas toujours équipé pour conserver le produit dans les conditions recommandées. L'impact sur le produit d'expositions ponctuelles à des températures supérieures à celles recommandées (études d'excursion de températures) est étudié pour permettre de définir s'il est possible ou non d'utiliser ces produits. ¹²⁹

3.2.3.2 La durée minimale des études de stabilité à long terme

Dans le cadre d'une demande d'AMM pour un médicament biotechnologique en Europe, aux Etats-Unis et au Japon, les durées minimales des résultats de stabilité à fournir lors du dépôt initial du dossier d'AMM sont les suivantes :

- étude de stabilité à long terme : 6 mois minimum,
- étude de stabilité accélérée : 6 mois minimum.

La durée de conservation du produit pharmaceutique revendiquée par le fabricant, doit se baser sur les données de stabilité disponibles. Par conséquent, après le dépôt initial de dossier d'AMM, au cours de la revue, il est possible de soumettre des résultats intermédiaires (égaux ou supérieurs à six mois) qui pourront faire l'objet de mises à jour au cours du processus d'examen et d'évaluation du dossier par les autorités de santé. Une modalité permettant aux industriels de soumettre le dossier avant l'obtention des résultats finaux des études de stabilité à long terme.³⁹ Ces études pouvant durer jusqu'à 36 mois dans le cas de produits biologiques stables.

Le dépôt des résultats de 6 mois d'étude de stabilité à long terme est réalisable au Brésil⁴⁵ et en Turquie⁷⁷.

Dans certains pays, les durées minimales des résultats de stabilité à fournir lors du dépôt initial du dossier d'AMM sont plus exigeantes : 12 mois pour le Mexique¹²⁴, l'Indonésie⁶⁹, l'Afrique du Sud¹²⁶, l'Algérie¹²⁷ et l'Arabie Saoudite¹³⁰.

En Inde, 12 mois d'étude de stabilité sont également requis par la législation. Néanmoins, il est possible de soumettre seulement 6 mois de données de stabilité. Dans cette situation, la durée de conservation octroyée ne pourra pas dépasser 12 mois et le fabricant devra ensuite procéder à une modification du dossier d'AMM, une variation d'AMM, afin d'étendre la durée de conservation initialement octroyée par l'autorité de santé.⁶³

Sur le même modèle, en Argentine, le fabricant devra être en mesure de soumettre des résultats correspondant à la durée revendiquée. En l'absence de la totalité des résultats pour la durée de conservation revendiquée, le fabricant devra attendre l'octroi de l'AMM pour procéder à une modification du dossier d'AMM afin d'étendre la durée de conservation octroyée par l'autorité de santé sur la base des résultats soumis lors du dépôt initial.⁵³ Cependant, il faut noter que les informations disponibles concernant les exigences en termes de données de stabilité sont relativement faibles en Argentine et que dans la pratique cette exigence peut être négociée.

En Chine et en Russie, aucune information n'est disponible dans les lignes directrices.

3.2.3.3 La sélection des lots à tester

On distingue trois catégories de lots de substances actives ou de produits finis :

- **Les lots d'échelle laboratoire** : il s'agit de lots qui sont produits à un stade précoce de la recherche et du développement. Ils sont généralement de petite taille. Ces lots sont produits au cours du développement du médicament afin d'optimiser le procédé de fabrication et ils sont utilisés lors des études précliniques et/ou cliniques.
- **Les lots pilotes** : il s'agit de lots produits au stade de développement. Ils sont notamment utilisés pour réaliser les études de stabilité et les évaluations pré-clinique et clinique. La taille du lot pilote doit correspondre à au moins 10 % du lot d'échelle de production finale. Le rôle du lot d'échelle pilote est de fournir des données prédictives du produit fabriqué à l'échelle industrielle. Le lot d'échelle pilote assure donc le lien entre le développement du procédé et la production industrielle du produit.
- **Les lots industriels** : il s'agit de lots fabriqués à l'échelle industrielle en utilisant l'installation et l'équipement de production comme spécifié dans la demande d'AMM. Ces lots sont destinés à la commercialisation.

Les données de stabilité sur des lots industriels peuvent ne pas être disponibles lors de la demande d'AMM. Selon l'ICH, il est possible de soumettre des résultats d'études de stabilité effectuées sur des lots pilotes dans la mesure où les données sont fournies sur au moins trois lots. Ces lots doivent être fabriqués selon le même procédé ou un procédé représentatif du procédé de fabrication final (utiliser pour les lots industriels). La soumission de données de stabilité réalisées sur des lots pilotes est également possible en Inde¹³¹, en Indonésie⁶⁹, en Turquie⁷⁷, en Afrique du Sud¹²⁶, en Algérie¹²⁷ et en Arabie Saoudite¹³⁰.

Au Mexique, deux options sur la sélection des lots sont possibles pour le fabricant:

- option 1 : au minimum deux lots industriels lors de la demande d'AMM et soumettre un troisième lot de production une fois ce dernier terminé.
- option 2 : trois lots pilotes.

En Argentine, les résultats des études doivent être soumis pour des lots de taille industrielle ou sur des lots pilotes dans la mesure où le changement d'échelle n'affecterait pas les attributs de qualité, de sécurité et d'efficacité.²⁸

En revanche, l'ANVISA au Brésil, n'accepte pas les données de stabilité issues de lots pilotes de principes actifs ou de produits finis. La taille des lots utilisés dans les études de stabilité doit être représentative de celle utilisée à une échelle industrielle, soit des lots industriels.⁴⁵

En Chine et en Russie, aucune information n'est disponible dans la réglementation.

3.2.4 Les recontrôles analytiques locaux

Dans certains pays, le recontrôle de la qualité des médicaments est un requis préalable à la délivrance d'une AMM. Les résultats issus de ces contrôles analytiques, correspondant aux tests effectués pour la libération, réalisés au sein de laboratoires nationaux ou accrédités par les autorités locales, permettent aux autorités de santé d'évaluer la qualité des produits destinés à la commercialisation. Ces contrôles analytiques permettent également d'identifier d'éventuels problèmes relatifs à la qualité des médicaments et d'interroger l'entreprise à ce sujet lors du processus d'évaluation de la demande d'AMM.

Afin de pouvoir réaliser ces contrôles analytiques, des échantillons (principe actif, produit fini, étalons, réactifs..) et des documents spécifiques sont requis et doivent être fournis. En ce qui concerne les échantillons, les quantités sont plus ou moins bien définies par les réglementations mais ils doivent être fournis en quantité suffisante pour permettre au laboratoire d'effectuer les tests. La Table 9 présente les autorités de santé qui réalisent ces contrôles analytiques ainsi que les échantillons et les documents couramment demandés.

Table 9: recontrôles analytiques et échantillons et/ou documentation requis pour les pays de l'étude

	AMRIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Brésil	Mexique	Argentine	Chine	Inde	Indonésie	Russie	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
RECONTROLE ANALYTIQUE PAR LES AUTORITES DE SANTE											
Requis			Applicable	Applicable	Applicable	Applicable sous certaines conditions	Applicable		Applicable sous certaines conditions	Applicable	Applicable
Non requis	Applicable	Applicable				Applicable		Applicable			
ECHANTILLONS											
Principes actifs					Applicable						
Produits finis				Applicable	Applicable		Applicable		Applicable	Applicable	Applicable
Etalons			Applicable		Applicable						Applicable
DOCUMENTS SUPPORTS											
Certificat d'analyse			Applicable		Applicable				Applicable	Applicable	Applicable
Description des méthodes analytiques					Applicable				Applicable		Applicable
Licence d'importation pour les échantillons			Applicable		Applicable						
Autres documents locaux			Applicable				Applicable				

3.2.4.1 Les recontrôles analytiques locaux : exigences selon les pays

L'exigence d'un recontrôle analytique de la qualité des médicaments fait partie intégrante des dispositions légales de l'enregistrement des médicaments de huit pays. Dans chacun de ces pays, les autorités font appel à des laboratoires nationaux ou indépendants pour remplir cette mission.

Argentine

En Argentine, le recontrôle analytique est effectué lors de la libération du premier lot commercial, soit après la validation du dossier d'AMM. Avant la libération du premier lot sur le marché argentin, le détenteur de l'AMM doit demander le recontrôle de celui-ci auprès de l'ANMAT. Il n'est donc pas nécessaire pour l'entreprise d'envoyer des échantillons de produit fini. Néanmoins, afin que les laboratoires de l'ANMAT puissent réaliser le contrôle qualité de ce premier lot, l'entreprise doit fournir des étalons ainsi que les certificats d'analyses correspondant à ce premier lot. De plus, il est nécessaire de préparer un document spécifique qui résume les caractéristiques du produit (annexe 2) les médicaments pourront accéder au marché si les résultats obtenus sont conformes à ceux communiqués par l'entreprise.¹³²

Chine

Peu d'informations sont disponibles concernant le recontrôle analytique réalisé en Chine. Ce contrôle est réalisé par l'institut national de contrôle des aliments et des médicaments (NIFDC pour *National Institutes for Food and Drug Control* en anglais) sur la base d'une quantité d'échantillons de produit fini, non défini dans les réglementations, fournies par le fabricant lors de la demande d'AMM.⁶¹

Inde

En Inde, 50 échantillons de principe actif et de produit fini sont requis afin d'effectuer des tests complets. Dans la pratique, 50 échantillons ne suffisent pas à la réalisation des recontrôles analytiques complets. Une quantité plus importante est généralement envoyée par le fabricant. Ces échantillons doivent être accompagnés des protocoles analytiques, d'étalons et des certificats d'analyses correspondants. Ceux-ci doivent être transmis au Laboratoire Centrale des Médicaments. De plus, pour l'importation d'échantillons en Inde, une licence d'importation spécifique est nécessaire.^{63 64}

Indonésie

En Indonésie, le contrôle analytique n'est pas systématique lors de l'enregistrement d'un médicament.⁶⁷ La demande d'échantillon doit faire l'objet d'une demande officielle du BPOM. Dans ce cas, lors de la demande d'AMM, le demandeur doit fournir la quantité d'échantillons en produit fini et en étalons nécessaire à la réalisation de trois fois les méthodes de contrôle instruites dans le dossier d'AMM.

La Russie

Dans le cadre de l'enregistrement d'un produit pharmaceutique en Russie, des contrôles sont réalisés sur le produit fini sur la base des informations fournies dans un document spécifique : le « *normative document* ». Afin de réaliser ce contrôle en laboratoire, l'importation d'échantillons et d'étalons est requise. La quantité en échantillon est portée à la connaissance du fabricant par l'agence de santé, une fois le processus d'évaluation de l'AMM initié. Le fabricant dispose alors de quatre-vingt-dix jours pour envoyer les échantillons. De plus, comme en Inde, un permis spécifique pour l'importation de médicaments non enregistrés est nécessaire.⁷³

L'Afrique du Sud

Lors de l'enregistrement d'un médicament biologique, le MCC peut exiger du fabricant six échantillons de produit fini provenant de lots différents. Ces lots doivent être accompagnés des protocoles de contrôles et des certificats d'analyse de la substance active correspondants et des produits finis. Contrairement à la Russie ou à l'Inde, un permis d'importation n'est pas nécessaire. Néanmoins, la demande de recontrôle par le MCC n'est pas systématique.⁹⁰

Algérie

En Algérie, dans le cadre de l'enregistrement de tout médicament, l'autorité de santé algérienne procède à un contrôle analytique par le biais du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNPCC).⁸¹ Ce contrôle de la qualité est réalisé sur dix échantillons fournis par l'entreprise dans le cadre de l'enregistrement.¹³³

Arabie Saoudite

Le recontrôle analytique d'échantillons de médicament constitue une étape à part entière à l'évaluation de la demande d'AMM pour toutes les catégories de médicaments en Arabie Saoudite. La quantité d'échantillons est définie selon le type de médicament (voir annexe 3). A noter que la SFDA procède à ce recontrôle au cours de l'évaluation du dossier d'AMM ainsi que sur le premier lot libéré à destination du marché.⁸⁴

3.2.4.2 Les recontrôles analytiques locaux: autres considérations

3.2.4.2.1 *Transfert analytique*

Le recontrôle analytique par les autorités de santé nécessite que celles-ci disposent d'un laboratoire de contrôle qualité et que celui-ci dispose de la capacité opérationnelle à réaliser les tests. La majorité de ces laboratoires ont la capacité d'effectuer des tests physico-chimiques usuels réalisés sur des médicaments chimiques, mais seuls quelques-uns sont équipés et ont l'expertise nécessaire pour effectuer des tests sur des produits biologiques (méthodes analytiques biologiques complexes). Dans certaines situations, il est donc nécessaire de procéder au transfert analytique du site réalisant la libération des lots de produits finis vers les laboratoires d'analyse locaux.

3.2.4.2.2 *Péremption des échantillons*

Dans certains pays, il est nécessaire de demander un permis d'importation pour les échantillons destinés aux contrôles analytiques locaux. Lors de la demande de ces permis d'importation, il est souvent nécessaire d'identifier les échantillons qui vont être transmis aux agences (numéro de lot, quantités, etc...). Il est donc nécessaire d'anticiper la demande de ces permis et l'identification des échantillons à envoyer qui doivent être toujours valides à réception par les laboratoires d'analyse (date de péremption non dépassée). L'absence d'indication sur la quantité d'échantillons à fournir tel qu'en Russie, complexifie cette situation.

3.2.5 Autres contraintes réglementaires

3.2.5.1 Traduction du dossier d'AMM

Dans certains pays, tout ou une partie du dossier d'AMM doit être déposé en langue officielle locale. C'est le cas pour le Brésil ou la Russie pour lesquels le dossier doit faire l'objet d'une traduction en portugais et en russe. En Argentine, bien qu'aucune stipulation ne soit faite dans les réglementations en vigueur, le module 3 du dossier doit faire l'objet d'une traduction. Cette étape constitue une contrainte additionnelle liée au délai de traduction et au contrôle de la conformité de la traduction par rapport au contenu du dossier d'AMM original.

Table 10: Langues du dossier d'AMM requises pour les pays de l'étude

	AMRIQUE LATINE			ASIE			EURASIE		AFRIQUE ET MOYENT-ORIENT		
	Brésil	Mexique	Argentine	Chine	Inde	Indonésie	Russie	Turquie	Afrique du Sud	Algérie	Arabie Saoudite
LANGUE DU DOSSIER											
Anglais accepté				Applicable	Applicable	Applicable		Applicable	Applicable	Applicable	Applicable
Langue locale obligatoire	Applicable		Applicable sous certaines conditions				Applicable				
Absence de spécification		Applicable	Applicable								

Légende

Applicable
Applicable sous certaines conditions

3.2.5.2 Documentation supplémentaire

Selon les pays, une partie qualité (Module 3) plus ou moins détaillée est nécessaire. En plus de cette partie qualité, un certain nombre de documents additionnels peuvent être requis. Trois exemples de documents additionnels courants ou spécifiques à un pays ou une culture sont présentés ci-dessous.

Document additionnel fréquent : exemple des certificats d'analyses

Le certificat d'analyse est un document dans lequel les résultats des tests effectués pour la libération d'un lot sont fournis. Ce document permet d'attester de la conformité du produit aux spécifications définies dans le dossier d'AMM. Pour les agences de santé qui ne réalisent ni inspection, ni contrôle analytique local, ces certificats permettent de réaliser un contrôle sur papier de la capacité du fabricant à pouvoir fabriquer ces médicaments selon les spécifications qu'il a prédéfini dans le dossier d'AMM. Les certificats d'analyses à destination de ces pays doivent souvent comporter plus d'informations : la taille des lots, des chromatogrammes ou des spectrogrammes en annexe.

Ils peuvent également être joints à d'autres documents tels que le certificat d'analyse de l'étalon de référence utilisé. Pour les pays qui réalisent des contrôles analytiques locaux, le certificat d'analyse présente un second intérêt qui est celui de permettre de comparer les résultats de celui-ci avec ceux issus de leurs propres analyses.

Document spécifique à un pays : exemple du « Normative Document » de la Russie

Comme vu dans la partie précédente, en Russie, la procédure d'enregistrement inclut des recontrôles locaux de la qualité des médicaments. Ces contrôles sont réalisés par des laboratoires basés sur leur territoire, sur la base d'un document nommé « Normative Document ». Ce document décrit l'ensemble des méthodes analytiques réalisées sur le produit fini.⁷³

Document spécifique à une culture : exemple des populations musulmanes

Le contexte culturel doit également être pris en considération lorsque l'on souhaite commercialiser un médicament à l'international. A titre d'exemple, les pays musulmans tels que l'Indonésie ou l'Arabie Saoudite sont tenus de faire respecter la loi islamique. Ainsi, lors de l'enregistrement d'un médicament dans les pays de confession musulmane tels que l'Indonésie ou l'Arabie Saoudite, les autorités de santé demandent des attestations ou des certificats qui attestent de l'absence d'utilisation de porc ou d'animaux non abattus selon le procédé halal, dans le procédé de fabrication et/ou dans la composition du produit fini. Les produits pharmaceutiques, comme tout produit destiné à la commercialisation dans ces marchés, sont soumis à des contrôles établis par des organismes nationaux de réglementation des produits « halal » et ils doivent être certifiés par les autorités compétentes islamiques.⁶⁷

3.2.5.3 Notarisation, légalisation et apostille de certains documents

En plus de la préparation de ces nombreux documents, étape souvent chronophage, s'ajoutent des procédures de traduction, de légalisation ou de notarisation de différents documents, généralement les certificats de Bonne Pratique de Fabrication et les CPP, pour certaines autorités de santé. La notarisation peut nécessiter plusieurs semaines, elle est réalisée par un notaire. La légalisation est un processus plus long que la notarisation. Elle est accordée par l'ambassade du pays importateur basée dans le pays exportateur et peut prendre plusieurs mois, en fonction de la législation du pays exportateur. En 1961, la convention de la Haye a amené une solution à ces processus administratifs pour de nombreux pays sous la forme d'apostille. L'apostille est un processus standardisé et plus rapide que la légalisation. Il est accepté par les autorités sanitaires des pays signataires. L'apostille garantit que les documents ne nécessitent aucune légalisation supplémentaire afin d'être reconnus par les États membres. Parmi les pays signataires de la convention de la Haye, on retrouve l'ensemble des pays de l'étude à l'exception de l'Indonésie et de l'Algérie.¹³⁴

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique a connu des modifications au cours des dernières décennies. La connaissance plus précise des structures cellulaires et des structures moléculaires a permis aux scientifiques de mieux connaître le fonctionnement du corps humain et des différentes voies physiopathologiques qui conduisent à l'apparition de maladies. Aujourd'hui, il est possible de concevoir des outils thérapeutiques plus ciblés, extraits de ou produit par des sources vivantes qui miment le biologique. On parle de médicaments biologiques. Produire et administrer à l'organisme malade des agents thérapeutiques corrigeant un système immunitaire défaillant (par ex. les anticorps monoclonaux), suppléant une hormone naturelle déficiente (par ex. insuline humaine recombinante), ou même ciblant et détruisant des cellules cancéreuses (par ex. anticorps conjugué), est devenu possible.

Les médicaments biologiques révolutionnent la prise en charge thérapeutique de certaines maladies telles que le cancer et les maladies auto-immunes et de nouvelles études promettent d'apporter des solutions à des maladies jusqu'ici sans solution thérapeutique. Ces médicaments sont aussi l'un des principaux nouveaux relais de croissance de l'industrie pharmaceutique.

Parallèlement, pendant de nombreuses années, parler de marché pharmaceutique mondial revenait à parler de l'Europe et des Etats-Unis qui composaient la majeure partie des ventes pharmaceutiques mondiales. Aujourd'hui, le terme de pays « en développement » a évolué en pays « émergent » et ces marchés sont en forte croissance par rapport aux marchés historiques. Ces marchés comprennent notamment la Chine, le Brésil, l'Inde, la Russie, la Turquie, le Mexique, l'Argentine, l'Arabie Saoudite, l'Afrique du Sud, l'Algérie et l'Indonésie. Alors que les taux de croissance des ventes pharmaceutiques ralentissent sur les marchés traditionnels, le développement de nouveaux marchés est essentiel pour soutenir l'industrie pharmaceutique. Par conséquent, les compagnies pharmaceutiques multinationales ont adapté leur stratégie d'enregistrement de leurs médicaments. Celle-ci consiste désormais souvent en un lancement mondial simultané, y compris dans ces marchés en plein essor.

Une fois qu'un médicament atteint la phase 1 clinique, l'idée est d'entamer des discussions afin de pouvoir anticiper les contraintes réglementaires de ces marchés en plein essor. Des contraintes qui, si elles ne sont pas anticipées en amont, peuvent conduire à retarder les dates de soumission et donc de lancement dans ces pays. Cette stratégie permet d'économiser du temps et de l'argent pour les entreprises pharmaceutiques, mais a également pour résultat un accès plus rapide à de nouvelles offres thérapeutiques pour tous les patients.

Cependant, l'enregistrement d'un médicament dans ces pays comporte des défis pour les entreprises pharmaceutiques. La mise en œuvre de cette stratégie dépend des différentes exigences réglementaires des agences de santé, hors, la commercialisation d'un produit pharmaceutique est l'un des secteurs les plus réglementé au monde. Les entreprises multinationales sont confrontées à une mosaïque de réglementations différentes. Une multiplicité qui s'accroît avec l'apparition de réglementations spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biologiques. De plus, certaines politiques gouvernementales sont mises en place afin de favoriser les industries pharmaceutiques nationales et encourager la localisation de la production dans ces pays. Parmi ces mesures étatiques protectionnistes, on peut citer la nécessité de répondre à des bonnes pratiques de fabrication locales ou l'absence de protection de données confidentielles afin de favoriser l'enregistrement de biosimilaires.

Dans le domaine de la qualité des médicaments, les contraintes technico-réglementaires les plus fréquemment citées comprennent une quantité insuffisante de données dans le dossier d'AMM, l'inspection des autorités de santé compétentes des différents sites de production, l'analyse de la qualité des médicaments par des laboratoires nationaux ou la préparation d'une grande quantité de documents additionnels à laquelle s'ajoutent des procédures de légalisation ou de traduction.

Bien que les groupes de coopération tels que l'ASEAN ou le GCC aient contribué à l'harmonisation de certaines exigences et des processus d'évaluation pour l'octroi d'une AMM, pour des raisons de protectionnisme, de sécurité sanitaire, voire culturelle, certaines spécificités demeurent. Il est essentiel pour les entreprises de se maintenir informées de ces exigences pour mener à bien ces stratégies de soumission simultanées.

REFERENCES

- ¹ Article L5121-1 alinéa 14 du Code de la santé publique. [En ligne] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665> (Décembre 2017)
- ² Parlement européen et Conseil de l'Union Européenne. Directive Européenne n°2004-27 du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne] Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_fr.pdf (Décembre 2017)
- ³ Marina CAVAZZANA-CALVO, Dominique DEBIAIS. Les biomédicaments. 2011. 128 pages. [En ligne] Disponible sur cairn.info : <http://www.cairn.info/bases-doc.univ-lorraine.fr/les-biomedicaments--9782130588221.htm> (Décembre 2017)
- ⁴ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Vaccines types. [En ligne] Disponible sur : <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types> (Avril 2018)
- ⁵ Gorry PR, McPhee DA, Verity E, et al. Pathogenicity and immunogenicity of attenuated, nef-deleted HIV-1 strains in vivo. *Retrovirology*. 2007;4:66. doi:10.1186/1742-4690-4-66. (Avril 2018)
- ⁶ Organisme pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE). Définition statistique de la biotechnologie (mise à jour en 2005). [En ligne] Disponible sur : <http://www.oecd.org/fr/sti/biotech/definitionstatistiqueedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm> (Décembre 2017)
- ⁷ Patrick VEXIAU. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. [En ligne] Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline> (Mars 2018)
- ⁸ M.Broutin; H. Watier. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. 2016. 12 pages. [En ligne] Disponible sur: <http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf> (Mars 2018)
- ⁹ Les Entreprises du médicament (Leem). Bientôt des anticorps monoclonaux pour toutes les maladies ? 2014. [En ligne] Disponible sur: <http://www.leem.org/article/bientot-des-anticorps-monoclonaux-acmo-pour-toutes-les-maladies> (Décembre 2017)
- ¹⁰ The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) n° 1394/2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) n° 726/2004. Article 2. Définition. 2007. 17 pages. [En ligne] Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf (Avril 2018)
- ¹¹ Nathalie Lannoy, Cédric Hermans .Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. 2017. 9 pages. [En ligne] Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-01-2017-01-lannois.pdf> (Avril 2018)
- ¹² Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Thérapie génique. 2014. [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique> (Avril 2018)
- ¹³ Les Echos. Débat sur le cout de la thérapie génique. Décembre 2017. [En ligne] Disponible sur: https://www.lesechos.fr/25/12/2017/lesechos.fr/0301061123592_le-debat-sur-le-cout-de-la-therapie-genique-relance.htm (Avril 2018)

-
- ¹⁴ Peter P. Toth, MD, PhD. Antisense Oligonucleotide Therapy in the Management of Dyslipidemia. 2012. [En ligne] Disponible sur : https://www.medscape.org/viewarticle/763857_transcript (Avril 2018)
- ¹⁵ Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Thérapie cellulaire. 2015. [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire> (Avril 2018)
- ¹⁶ Les entreprises du Médicament (LEEM). Bénéfices de la thérapie cellulaire. [En ligne] Disponible sur : <http://www.leem.org/benefices-de-therapie-cellulaire-semaines-2010-0> (Avril 2018)
- ¹⁷ Sylvie Latieule. Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques.2011. [En ligne] Disponible sur : <http://www.industrie.com/pharma/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-protéines-therapeutiques.39248> (Avril 2018)
- ¹⁸ Interpharma. Production d'agents biopharmaceutiques. [En ligne] Disponible sur : <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3046-2-production-dagents-biopharmaceutiques> (Avril 2018)
- ¹⁹ Aurélie Laura ARGENTIN. Thèse de Docteur en Pharmacie. Production, contrôle de la qualité et réglementation des Médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie Pharmaceutique. 2014. 95 pages. [En ligne] Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/708/1/2014TOU32116.pdf> (Avril 2018)
- ²⁰ Thérapie génique. Clonage d'un gène. [En ligne] Disponible sur : <https://therapie-genique-aragon-ls5.webnode.fr/la-therapie-genique/a3%29-clonage-du-g%C3%A8ne/> (Avril 2018)
- ²¹ Allison Strohlic, Erin Davis. Optimize Combination Products: Select a Drug Delivery Device that Meets User Needs. May 2017. [En ligne] Disponible sur : https://www.medtechintelligence.com/feature_article/optimize-combination-products-select-drug-delivery-device-meets-user-needs/ (Avril 2018)
- ²² Food and Drug Administration (FDA). Biotechnology Inspection Guide. 1991. [En ligne] Disponible sur : <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074181.htm> (Avril 2018)
- ²³ Claude Le PEN. Les biosimilaires en 15 questions. Avril 2014. 17 pages. [En ligne] Disponible sur : <https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf> (Décembre 2017)
- ²⁴ EvaluatePharma. World Preview 201, Outlook to 2022. 10th Edition. 2017. 41 pages. [En ligne] Disponible sur : <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf> (Décembre 2017)
- ²⁵ Les entreprises du médicament (LEEM). Biomédicaments : états des lieux 2014. 33 pages. [En ligne] Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf> (Décembre 2017)
- ²⁶ Quintiles IMS institute. Outlook for Global Medicines through 2021. Décembre 2016. 58 pages. [En ligne] Disponible sur : https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-outlook-for-medicines-through-2021.pdf?la=en&hash=5E9D96B428153B79B14072AD4AD03117BB0E6D80&_=1513006045644 (Décembre 2017)
- ²⁷ AstraZeneca & IQVIA. Annual Report 2017, page 10. 2018. [En ligne] Disponible sur : https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-report-2017/annualreport2017.pdf (Avril 2018)
- ²⁸ Rand Corporation. Trends in Health Insurance Enrollment, 2013-15. 2015. Pages 1044-1048. [En ligne] Disponible sur : <https://www.rand.org/news/press/2015/05/06.html> (Décembre 2017)
- ²⁹ Food and Drug Administration. About the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [En ligne] Disponible sur : <https://www.fda.gov/Aboutfda/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/default.htm> (Janvier 2018)

-
- ³⁰ Food and Drug Administration (FDA). About the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). [En ligne] Disponible sur: [https://www.Food And Durg Administration \(FDA\).gov/AboutFOOD AND DURG ADMINISTRATION \(FDA\)/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/default.htm](https://www.Food And Durg Administration (FDA).gov/AboutFOOD AND DURG ADMINISTRATION (FDA)/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/default.htm) (Janvier 2018)
- ³¹ Food and Drug Administration (FDA). Transfer of Therapeutic Products to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [En ligne] Disponible sur: [https://www.Food And Durg Administration \(FDA\).gov/AboutFOOD AND DURG ADMINISTRATION \(FDA\)/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm](https://www.Food And Durg Administration (FDA).gov/AboutFOOD AND DURG ADMINISTRATION (FDA)/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm) (Avril 2018)
- ³² Center for Biologics Evaluation and Research and Center for Drug Evaluation and Research. Implementation of the “Deemed to be a License” Provision of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Mars 2016. 13 pages. [En ligne] Disponible sur: [https://www.Food And Durg Administration \(FDA\).gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf](https://www.Food And Durg Administration (FDA).gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf) (Décembre 2017).
- ³³ Compagnie française d'assurance pour le commerce extérieur (COFACE). After the economic crisis, what does the future hold for pharmaceutical companies in Europe? Novembre 2014. [En ligne] Disponible sur : <http://www.coface.com/News-Publications/News/After-the-economic-crisis-what-does-the-future-hold-for-pharmaceutical-companies-in-Europe> (Décembre 2017).
- ³⁴ European Medicine Agency (EMA). About us. [En ligne] Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid (Janvier 2018).
- ³⁵ European Medicine Agency (EMA). Biosimilar medicines. [En ligne] Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema//index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8 Food And Durg Administration (FDA) (Juin 2017)
- ³⁶ Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne. Règlement CE n° 726/2004 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 médicaments. Mars 2004. [En ligne] Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32004R0726> (Janvier 2018)
- ³⁷ International Conference on Harmonisation (ICH). Q5A(R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin. 35 pages. 1997. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1_Guideline.pdf (Avril 2018)
- ³⁸ International Conference on Harmonisation (ICH). Q5B. Quality Of Biotechnological Products: Analysis Of The Expression Construct In Cells Used For Production Of R-Dna Derived Protein Products, 1995. 6 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5B/Step4/Q5B_Guideline.pdf (Avril 2018)
- ³⁹ International Conference on Harmonisation (ICH). Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1996. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf (Avril 2018)
- ⁴⁰ International Conference on Harmonisation (ICH). Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1998. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step4/Q5D_Guideline.pdf (Avril 2018)
- ⁴¹ International Conference on Harmonisation (ICH). Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products. 2005. 16 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf (Avril 2018)

-
- ⁴² International Conference on Harmonisation (ICH). Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999. 20 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf (Avril 2018)
- ⁴³ Global Health intelligence. Pharmerging Fundamentals: Inside Latin America's Expanding Medicine Cabinet. 5 pages. [En ligne] Disponible sur: <http://globalhealthintelligence.com/wp-content/uploads/2017/07/article-7-pharmerging-fundamentals.pdf> (Janvier 2017)
- ⁴⁴ Agence Nationale de Surveillance Sanitaire (ANVISA). Institutionnal. [En ligne] Disponible sur: <http://portal.anvisa.gov.br/english> (Consulté en Janvier 2017).
- ⁴⁵ Agence Nationale de Surveillance Sanitaire (ANVISA). Règlementation des produits biologiques et dérivés du sang. 2011. 462 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.abdi.com.br/Estudo/registro_produtos_biologicos_hemoterapicos_FINAL.pdf (Janvier 2018)
- ⁴⁶ Vanessa L. Xavier. Biological product in Brazil. 2016. 31 pages. [En ligne] Disponible sur: https://www.bio.org/sites/default/files/27_13h30_Health_VANESSA%20XAVIER%20-%20Anvisa.pdf (Janvier 2018)
- ⁴⁷ Seal associates. Update on the Pharmaceutical Markets in Mexico Business Insights. 2016. 9 pages [En ligne] Disponible sur: http://www.sealeassociates.com/wp-content/uploads/Update-on-the-Pharmaceutical-Industry-in-Mexico-June-2016_2.pdf (Janvier 2018)
- ⁴⁸ Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (COFEPRIS). Qu'est-ce que la COFEPRIS ? [En ligne] Disponible sur: <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Idiomas/Frances.aspx> (Janvier 2018)
- ⁴⁹ Jeroen Posma. Improved Regulation for Mexico's Biotechnology Industry with Establishment of New Norm. January 2015. [En ligne] Disponible sur: <http://mexicosalud.com/improved-regulation-for-mexico%E2%80%99s-biotechnology-industry-with-establishment-of-new-norm/> (Janvier 2018)
- ⁵⁰ Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (COFEPRIS). NOM-257-SSA1-2014 : En materia de medicamentos biotecnológicos. Décembre 2014. 7 pages. [En ligne] Disponible sur: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/NormasPorTema/Medicamentos.aspx> (Janvier 2018)
- ⁵¹ Deloitte. 2015 life sciences outlook Argentina. [En ligne] 2 Pages. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-2015-life-sciences-report-argentina.pdf> (Janvier 2018)
- ⁵² Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). ¿Qué es la ANMAT? [En ligne] Disponible sur: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/que_es_la_ANMAT.asp (Consulté en Janvier 2018).
- ⁵³ Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Medicamentos Biológicos. Disposición n° 7075/11. Octobre 2011. 45 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_productosbiologicos.asp (Décembre 2017)
- ⁵⁴ Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Medicamentos Biológicos. Disposición N° 3397/12. Juin 2012. 16 pages. [En ligne] Disponible sur: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_3397-2012.pdf (Décembre 2017)

-
- ⁵⁵ PAN American Health Organisation. About the PANDRH Network. 2017. [En ligne]
Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11824%3Aobjetivos-estructura-red-paf&catid=8594%3AAcerca-de&Itemid=41777&lang=en (Janvier 2018)
- ⁵⁶ Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization. Requirements for Medicines Registration in the Americas. 2013. 42 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20205en/s20205en.pdf> (Janvier 2018)
- ⁵⁷ Pombo ML, Porrás A, Saidon PC, Cascio SM. Regulatory convergence and harmonization: barriers to effective use and adoption of common standards. 2016. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706409/> (Janvier 2018)
- ⁵⁸ China Food and Drug administration (CFDA). About CFDA. [En ligne]
Disponible sur: [http://eng.sFood And Durg Administration \(FDA\).gov.cn/WS03/CL0756/](http://eng.sFood And Durg Administration (FDA).gov.cn/WS03/CL0756/) (Janvier 2018)
- ⁵⁹ China Food and Drug administration (CFDA). Provision n°28. 2007. [En ligne]
Disponible sur: [http://eng.sFood And Durg Administration \(FDA\).gov.cn/WS03/CL0768/61645.html](http://eng.sFood And Durg Administration (FDA).gov.cn/WS03/CL0768/61645.html) (Janvier 2018)
- ⁶⁰ Order of the President of the Peoples Republic of China. Drug Administration Law of the People's Republic of China. February 28, 2001.[En ligne]
Disponible sur : [http://eng.sFood And Durg Administration \(FDA\).gov.cn/WS03/CL0766/61638.html#02](http://eng.sFood And Durg Administration (FDA).gov.cn/WS03/CL0766/61638.html#02) (Janvier 2018)
- ⁶¹ China Food and Drug administration (CFDA). Verification and issuance of registration certificates for imported therapeutic biological products (incl. from Hong Kong, Macao and Taiwan). Juin 2013. [En ligne]
Disponible sur: [http://eng.sFood And Durg Administration \(FDA\).gov.cn/WS03/CL0769/98127.html](http://eng.sFood And Durg Administration (FDA).gov.cn/WS03/CL0769/98127.html) (Janvier 2018)
- ⁶² Central Drugs Standard Control Organisation(CDSCO). Functions. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.cdsc.nic.in/forms/contentpage1.aspx?lid=1424> (Janvier 2018)
- ⁶³ Government of India Ministry of Health and Family Welfare (department of health). The Drugs and Cosmetics Act and Rules 1940. as amended up to the 31st December, 2016 and the Drugs and Cosmetics Rules, 1945. As amended up to the 31st December, 2016. 635 pages. [En ligne] Disponible sur:
<http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/2016Drugs%20and%20Cosmetics%20Act%201940%20&%20Rules%201945.pdf>
(Janvier 2018)
- ⁶⁴ Central Drugs Standard Control Organisation(CDSCO). Guidance for Industry. 181 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/CDSCO-GuidanceForIndustry.pdf> (Janvier 2018)
- ⁶⁵ Globaldata. CountryFocus: Healthcare, Regulatory and Reimbursement Landscape – Indonesia. 2017. 148 pages [En ligne]
Disponible sur: https://www.globaldata.com/store/report/gdhc0058chr--countryfocus-healthcare-regulatory-and-reimbursement-landscape-indonesia/?utm_source=email&utm_medium=pr&utm_campaign=171012a_gd_ph_pr_indonesia_pharmaceutical_2021&utm_nooverride=1 (Décembre 2017).
- ⁶⁶ National Agency of Drug and Food Control. Authority. [En ligne] Disponible sur: <http://www.pom.go.id/> (Janvier2018)
- ⁶⁷ National Agency of Drug and Food Control. Regulation n° HK.03.1.23.10.11.08481. 21 pages. [En ligne] Disponible sur:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18009en/s18009en.pdf> (Janvier 2018)
- ⁶⁸ Cahyani Endahayu. New Regulation on Criteria and Drug Registration Procedure. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.bakermckenzie.com/en/insight/publications/2017/12/new-regulation-criteria> (Janvier 2018)

-
- ⁶⁹ National Agency of Drug and Food Control . Regulation n° 17 amended the regulation n° HK.03.1.23.10.11.08481 related to criteria and drug registration procedure . 2016. 21 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://jdih.pom.go.id/showpdf.php?u=BM6iDvL5wBf7%2FiRxuZVt4o0MUVaCDNmD62yVMjnzxIA%3D> (Janvier 2018)
- ⁷⁰ Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). ACCSQ Pharmaceutical Product Working Group. [En ligne]
Disponible sur: http://asean.org/?static_post=accsq-pharmaceutical-product-working-group (Janvier 2018)
- ⁷¹ Deloitte. Russian Pharmaceutical market trends in 2017. 2017. 37 pages. [En ligne]
Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ru/Documents/life-sciences-health-care/russian-pharmaceutical-market-trends-2017-eng.pdf> (Janvier2018)
- ⁷² Yelena Sheftelevich, JD, LLM and Satish C. Tripathi, PhD. Drug Registration in Russia and the New Law. RAPS. Septembre 2010. 9 pages [En ligne]
Disponible sur: <http://www.biomedconsult.com/201009focusrussia.pdf> (Décembre2017)
- ⁷³ Russian Federation. Federal Law on circulation of Medicines n°61-FZ and its amendments up to 2015. 74 pages. Décembre 2015. [En ligne]
Disponible sur: <http://ascencers.com/images/documents/Circulation%20of%20Medicines%20Russia.pdf> (Janvier 2018)
- ⁷⁴ U.S. Department of Commerce: International Trade Administration. 2016 Top Markets Report Pharmaceuticals Country Case Study: Turkey. 2016. 5 Pages. [En ligne]
Disponible sur trade.gov : https://www.trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals_Turkey.pdf (Janvier 2018)
- ⁷⁵ Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA). History. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.titck.gov.tr/Kurumsal/Tarih%C3%A7e> (Janvier 2018)
- ⁷⁶ Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA). Biological and Biotechnological Products. [En ligne]
Disponible sur titck.gov: <http://www.titck.gov.tr/Ilac/BiyolojikBiyoteknolojik> (Janvier 2018)
- ⁷⁷ Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA). Regulation on the Registration of Medicinal Products for Human Use. Février 2017. 58 Pages. [En ligne] Disponible sur :
<http://www.titck.gov.tr/Site%C4%B0%C3%A7iArama?text=Regulation%20on%20the%20Registration%20of%20Medicinal%20Products%20for%20Human%20Use> (Décembre 2017)
- ⁷⁸ Eurasian Economic commission. In the EAEU, a common medicines market is launched. Mai 2017. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/5-05-2017.aspx> (Janvier 2018)
- ⁷⁹ Eurasian Economic commission. Circulation of medicines and medical products. [En ligne]
Disponible sur: http://www.eurasiancommission.org/en/act/texnreg/deptexreg/oo/Pages/obr_lek_sr.aspx (Janvier 2018)
- ⁸⁰ République algérienne. Décret exécutif n°05-428 du 5 chaoual 1426 correspondant au 7 novembre 2005 portant sur l'organisation de l'administration centrale du Ministère de la Santé, de la population et de la Réforme Hospitalière. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.sante.dz/pharmacie-med/jo-sante.pdf> (Janvier 2018)
- ⁸¹ République algérienne. Décret exécutif n°92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de médecine humaine [En ligne]
Disponible sur: http://www.sante.dz/pharmacie-med/jo_n53_12_juil_92.pdf (Janvier2018)
- ⁸² Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP). Formation sur l'évaluation de la qualité. [En ligne] Disponible sur: <http://www.sante.dz/lncpp/formation-sommaire.htm> (Janvier 2018)

-
- ⁸³ Future Market Insight (FMI). Saudi Arabia Pharmaceutical Market: Supportive Government Reforms and Rising Diseases Awareness to Fuel Revenue Growth from Branded Pharmaceuticals in Saudi Arabia: Industry Analysis and Opportunity Assessment, 2016-2026. 2016. 105 pages. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/saudi-arabia-pharmaceutical-market> (Janvier 2018)
- ⁸⁴ Saudi Food and Drug Authority (SFDA). About us. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.sfda.gov.sa/en/drug/about/Pages/overview.aspx> (Décembre 2017)
- ⁸⁵ Saudi Food and Drug Authority (SFDA). Regulatory Framework for Drug Approvals V5. 2014. 77 pages. [En ligne]
Disponible sur: https://sdr.sfda.gov.sa/images/Regulatory_Framework_for_Drug_Approvals_v_5.pdf (Décembre 2017)
- ⁸⁶ Saudi Food and Drug Authority (SFDA). Guidelines. [En ligne]
Disponible sur: https://www.sfda.gov.sa/en/drug/drug_reg/Pages/default.aspx (Décembre 2017)
- ⁸⁷ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). About us. Overview . [En ligne] Disponible sur :
<http://www.mccza.com/About> (Décembre 2017)
- ⁸⁸ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). General Information V8. 2012. 34 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.mccza.com/Publications/DownloadDoc/29> (Décembre 2017)
- ⁸⁹ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). Medicine and related substance Act, 1965. 32 pages. [En ligne]
Disponible sur: http://www.mccza.com/documents/b335d1c0Act_101_of_1965_published_2003.pdf (Décembre 2017)
- ⁹⁰ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). General regulations made in terms of the medicines and related substances Act of 1965 as amended up to 2003. 54 pages. [En ligne]
Disponible sur: http://www.mccza.com/documents/f6cae0ccRegulations_to_Act_101_published_2003.pdf (Décembre 2017)
- ⁹¹ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). Guidelines [En ligne]
Disponible sur: <http://www.mccza.com/Publications/Index/1> (Décembre 2017)
- ⁹² Mohammed HAMDAN AL-RUBAIE. Evaluation of the regulatory review process of the GCC centralised procedure: development of a model for improving the approval process. 2013. 259 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://orca.cf.ac.uk/58554/1/2013alrubaiephd.pdf> (Janvier 2018)
- ⁹³ Pascale Vintéjou. Perspective from Industry: From an early global development strategy to global submissions and approvals. 26th Annual EuroMeeting March 2014. 17 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.epaccontrol.com/common/sitemedia/PrePost/PostPDFs/36864.pdf> (Décembre 2017)
- ⁹⁴ World Health Organization (WHO). WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce: Questions and answers. Mai 2010. 13 pages. [En ligne] Disponible sur:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/qas_certif_scheme_2011.pdf (Janvier 2018)
- ⁹⁵ World Health Organization (WHO). Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities. Annex 5. 4 pages. 2014. [En ligne]
Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21469en/s21469en.pdf> (Mai 2018)
- ⁹⁶ King & Wood Mallesons .The reform of imported drugs registration encourages the marketing of new drugs in China. Octobre 2017. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.chinalawinsight.com/2017/10/articles/healthcare/the-reform-of-imported-drugs-registration-encourages-the-marketing-of-new-drugs-in-china/> (Janvier 2018)

-
- ⁹⁷ Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Decreto N° 150/1992. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones generales. 1992. 12 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Decreto150-1992.pdf> (Janvier 2018)
- ⁹⁸ Adriana G Prat. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. 2013. 6 pages. [En ligne]
Disponible sur: <https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/5251/13-9-regulatory-rapporteur-a-practical-overview.pdf> (Janvier 2018)
- ⁹⁹ CMR International Institute for Regulatory Science. A cross-regional comparison of the regulatory environment in emerging markets. 2006. 12 pages. [En ligne] Disponible sur:
<http://cirsci.org/publications/RD%2050%20Feb06%20EM%20Cross%20Regional%20Compar.pdf> (Décembre 2017)
- ¹⁰⁰ Y. Sheftelevich, Satish C. Tripathi. Drug Registration in Russia and the New Law. 2010. 9 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.biomedconsult.com/201009focusrussia.pdf> (Décembre 2017)
- ¹⁰¹ International Conference on Harmonisation (ICH). Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. M4. Juin 2016. 24 Pages. [En ligne] Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf (Décembre 2017)
- ¹⁰² International Conference on Harmonisation (ICH). The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality – M4Q(R1). Septembre 2002. 24 Pages. [En ligne] Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf (Décembre 2017)
- ¹⁰³ Medicines Control Council (MCC-ZA). General information. 34 pages. Juillet 2012. [En ligne]
Disponible sur: http://www.mccza.com/documents/1d9c57df2.01_General_information_Jul12_v8_showing_changes.pdf (Janvier 2018)
- ¹⁰⁴ MIRI Faïza. Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie : aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité. 63 pages. Octobre 2014. [En ligne]
Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/6964/1/ASPECTS-TECHNICO-REGLEMENTAIRES-DU-CONTROLE-DE-QUALITE.pdf> (Janvier 2018)
- ¹⁰⁵ Executive Board of the Health Ministers' Council for GCC States. The GCC Data Requirements for Human Drugs Submission Content of the Dossier V2.1. Juin 2011. 103 pages. [En ligne]
Disponible sur sFood And Durg Administration (FDA).gov : [https://www.sFood And Durg Administration \(FDA\).gov.sa/en/drug/drug_reg/Regulations/The-GCC-Human-Drugs%20Submission-v2.1.pdf](https://www.sFood And Durg Administration (FDA).gov.sa/en/drug/drug_reg/Regulations/The-GCC-Human-Drugs%20Submission-v2.1.pdf) (Janvier 2018)
- ¹⁰⁶ Head of National Agency of Drug and Food Control of the Republic of Indonesia. Regulation n° HK.00.05.3.1950 on the Criteria and Procedure of Drug Registration. 21 pages. 2011 [En ligne]
Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18009en/s18009en.pdf> (Janvier 2018)
- ¹⁰⁷ Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). ASEAN Common Technical Dossier. 2016. 198 pages. [En ligne]
Disponible sur: <http://asean.org/storage/2017/03/68.-December-2016-ACTD.pdf> (Janvier 2018)
- ¹⁰⁸ Mikhailiyuk Sorokolat & partners. State registration of medicinal products in Russia. [En ligne]
Disponible sur: <https://mspcorporate.com/registration-medicinal-products-russia.html> (Janvier 2018)
- ¹⁰⁹ Le Parlement européen et le Conseil de L'Union Européenne. Règlement (CE) N° 469/2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments. 2009. [En ligne]
Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32009R0469> (Janvier 2018)

-
- ¹¹⁰ Practical Law. Thomson Reuters. Patent protection and data and marketing exclusivity. Avril 2016. [En ligne]
Disponible sur: [https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/2-517-4541?transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&firstPage=true&bhcp=1](https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/2-517-4541?transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true&bhcp=1) (Janvier 2018)
- ¹¹¹ Congress of the United States of America. Law 111-148 entitled The Patient Protection and Affordable Care Act. 906 pages. Mars 2010. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.congress.gov/111/plaws/publ148/PLAW-111publ148.pdf> (Janvier 2018)
- ¹¹² Information Technology & Innovation foundation. How National Policies Impact Global Biopharma Innovation: A Worldwide Ranking. April 2016. 25 pages. [En ligne]
Disponible sur: http://www2.itif.org/2016-national-policies-global-biopharma.pdf?_ga=1.31130998.83834353.1460473341 (Janvier 2018)
- ¹¹³ Moeller IP Advisors. Data Protection for Innovator Biologic Drugs in South America: Case of Mexico. 2016. [En ligne]
Disponible sur: <http://www.moellerip.com/data-protection-for-innovator-biologic-drugs-in-south-america-the-case-of-mexico/> (Janvier 2018)
- ¹¹⁴ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). GUIA Nº 02/2015 – Versão 1 GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS. 2015. 8 pages. [En ligne]
Disponible sur:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738023/Qualificacao+de+Transporte+dos+Produtos+Biol%C3%B3gicos+VER+SAO+MARCELO+13_07_2015.pdf/4df81dfb-e93a-4859-9039-8c38ad1ca6eb (Janvier 2018)
- ¹¹⁵ Saudi Food and Drug Authority (SFDA). Guidelines on conditioner closure system. Décembre 2016. 94 pages. [En ligne]
Disponible sur: https://www.sfda.gov.sa/en/drug/drug_reg/Pages/default.aspx?kw=container (Janvier 2018)
- ¹¹⁶ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). List of PIC/S participating authorities. [En ligne]
Disponible sur: <https://www.picscheme.org/en/members> (Janvier 2018)
- ¹¹⁷ Medicines Control Council of South Africa (MCC-ZA). Guidance for the submission of the south african ctd /ectd - general & module 1. Module 1.7. Juillet 2012. 33 pages. [En ligne] Disponible sur:
http://www.mccza.com/documents/e1959c9e2.24_Guidance_General_Module_1_Jul12_v5.pdf (Décembre 2017)
- ¹¹⁸ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). FAQ : Do PIC/S Members recognise GMP Certificates from other PIC/S Members? [En ligne]
Disponible sur: <https://www.picscheme.org/en/f-a-q> (Janvier 2017)
- ¹¹⁹ Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (COFEPRIS). Circular document cacs/1/or/20/2016. Guidelines establishing the requirements to comply for the accreditation of the good manufacturing practices certificates for variations, renewals and new registration of drug products. article 9.2. Juillet 2016. 12 pages [En ligne] Disponible sur:
<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Oficios%20CAS/Lineamientos%20Acreditaci%C3%B3n%20CBPF%20Oficio%20CAS-1-OR-20-2016.pdf> (Janvier 2018)
- ¹²⁰ China Food and Drug Administration (CFDA). Good Manufacturing Practice for Drugs. Juin 2011. [En ligne].
Disponible sur sfda.gov.cn : <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/65113.html> (Janvier 2018)
- ¹²¹ Saudi Food and Drug Authority (SFDA). Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. V2.1. 2011. 388 pages. [En ligne]
Disponible sur: https://www.sfda.gov.sa/ar/drug/resources/DocLib2/SFDAGMP_2011_v21.pdf (Janvier 2018)

-
- ¹²² . World Health Organization (WHO). Technical Report Series, No. 953. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 44 pages. 2009.[En ligne]
Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf> (Janvier 2018)
- ¹²³ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolution n° 50. 2011. 462 pages. [En ligne]
Disponible sur : http://www.abdi.com.br/Estudo/registro_produtos_biologicos_hemoterapicos_FINAL.pdf (Janvier 2018)
- ¹²⁴ HEALTH DEPARTMENT. OFFICIAL MEXICAN STANDARD NOM-073-SSA1-2005, STABILITY OF DRUGS AND MEDICINE.1996. 19 pages. [En lignes] Disponible sur: <http://pharmalytik.com/images/stories/PDF/mexico%20nom-073-ssa1-2005%20-%20english%20corr.pdf> (Janvier 2018)
- ¹²⁵ Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). GUIDELINE ON STABILITY STUDY OF DRUG PRODUCT. Février 2005. 37 Pages. [En ligne]
Disponible sur : <http://asean.org/storage/2017/03/67.-December-2016-ACTR.pdf> (Janvier 2018)
- ¹²⁶ Medicines Control Council of South Africa (MCCZA): Guideline on stability V7.1. Aout 2012. 27 pages. [En ligne]
Disponible sur : http://www.mccza.com/documents/b22b99e32.05_Stability_Jul12_v7_1.pdf
- ¹²⁷ LABORATOIRE NATIONAL DE CONTROLE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES (LNCPP). Formation sur l'évaluation de la qualité. Etudes de stabilités des médicaments. 2010. 41 pages [En ligne]
Disponible sur sante.dz.com : <http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/stabilite.pdf> (Janvier 2018)
- ¹²⁸ International Council on Harmonisation (ICH). STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2).24 pages. 2003. [En ligne] Disponible sur:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
(Janvier 2018)
- ¹²⁹ C Rentsch, B Headon, MG Ward, PR Gibson. Inadequate storage of subcutaneous biological agents by patients with inflammatory bowel disease: Another factor driving loss of response? 28 Décembre 2017. [En ligne] Disponible sur:
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.14001/full?utm_content=buffera4c2b&utm_medium=social&utm_source=facebook.com&utm_campaign=buffer (Janvier 2018)
- ¹³⁰ Gulf Cooperation Council (GCC). The GCC Guidelines for Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) and Finished Pharmaceutical Products (FPPs) V3.1. 45 pages. 2011. [En ligne] Disponible sur:
<https://www.sfd.gov.sa/en/drug/resources/Guides/The%20GCC%20Guidelines%20for%20Stability%20Testing%20%20version%203.1%2024-2-2013.pdf> (Janvier 2018)
- ¹³¹ Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO). Classification on new drug. 2010. 6 pages. [En ligne]
Disponible sur : http://www.cdsc.org.in/writereaddata/clarification_new_drugs_10_3_2010.pdf (Janvier 2018)
- ¹³² Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dposición n° 5743 établissant que les méthodes de contrôle liées évaluation de information inclus dans les demandes d'enregistrement des spécialités médicales. 10 pages. 2009. [En ligne]
Disponible sur : http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/5743-09_NORMATIVA.PDF (Janvier 2018)
- ¹³³ République algérienne. Décret exécutif n° 92-65 du 8 Chaâbane 1412 correspondant au 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés. Février 1992. 2 pages [En ligne]
Disponible sur : <https://www.commerce.gov.dz/reglementation/decret-executif-n-92-65> (Janvier 2018)
- ¹³⁴ Conférence de la Haye de droit international privé. Membres. [En ligne]
Disponible sur : <https://www.hcch.net/en/states/hcch-members> (Janvier 2018)

ANNEX III

ANMAT (National Food, Drug and Medical Technology Administration)	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM (Registry of Medicinal Products) REGISTRY OF BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS	1.2. BIO
--	--	---------------------

A.- TABLE OF CONTENTS**A.1- CHAPTER I - ADMINISTRATIVE DATA AND INDICATIONS (APPLICATION FORM: 1.2 BIO)**

	1. DATA OF APPLICANT.	
1.1	Type.	
1.2.	Name or Corporate Name.	
1.3.	File Number.	
1.4.	Registered domicile.	
1.5.	Technical Management.	
1.6.	Legal Representative or Attorney-in-fact signing the application.	
	2. PROPOSED CERTIFICATE HOLDER DATA.	
2.1.	Last and first name or Corporate Name.	
2.2.	Registered domicile.	
	3. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELS AND PACKAGE INSERTS.	
3.1.	Name of the medicinal product (brand name).	

3.2.	Name/s of the active pharmaceutical ingredient/s	
3.3.	Dosage form/s	
3.4.	Route/s of administration	
3.5.	Pharmacological classification.	
3.6.	ATC Code/s	
3.7.	Proposed indications.	
3.8.	Potency, strength or dose per dosage unit	
3.9.	Complete formula per dose, unit of dosage form or percentage, including excipients	
3.10.	Origin of Active Pharmaceutical Ingredient/s	
3.11.	Brief description of the source of Active Pharmaceutical Ingredient/s	
3.12.	Dosage form/s including primary and secondary package/s both for retail sale and hospital use	
3.13.	Content per unit of sale	
3.14.	Shelf life: proposed conditions of preservation for the non-reconstituted and reconstituted product, for the latter if applicable (temperature range, influence of humidity and light sensitivity)	
3.15.	Proposed dispensation condition	
3.16.	Use restrictions	
3.17.	Therapeutic action	
3.18.	Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties	
3.19.	Indications	
3.20.	Contraindications	
3.21.	Warnings and precautions	
3.22.	Use during pregnancy and breastfeeding	
3.23.	Interactions and incompatibilities	
3.24.	Side effects	

	3.25.	Poisoning, symptoms, urgency treatments and antidotes	
	3.26.	Way of preparation	
	3.27.	Dosage	
	3.28.	Primary package label	
	3.29.	Secondary package label	
	3.30.	Package insert	
	4.	DATA OF MANUFACTURING FACILITY/IES.	
	4.1.	Manufacturer of the active substance/s (*).	
	4.2.	Manufacturer of the finished product (*)	
	4.3.	Contracted facilities and activities to be performed by each.	
	4.4.	Other plants that participate in the manufacturing process: (*)	

A.2- CHAPTER II-SUMMARIES OF CHAPTERS REGARDING TECHNICAL DOCUMENTS

	1.	TABLE OF CONTENTS	
	2.	INTRODUCTION	
	3.	QUALITY INFORMATION SUMMARY	
	3.1.	Introduction	
	3.2.	Active pharmaceutical ingredient summary	
	3.3.	Finished product summary	
	4	SUMMARY OF PRECLINICAL STUDIES INFORMATION	
	5	SUMMARY OF CLINICAL STUDIES INFORMATION	
	6	ANNEXES	
	6.1.	Description of the facilities and equipment involved in product manufacturing	
	6.2.	Safety evaluation regarding foreign/external agents. Drugs containing or	

	using materials of animal and/or human origin in the manufacturing process.	
--	---	--

A.3. CHAPTER III- QUALITY INFORMATION. PHYSICOCHEMICAL - PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL INFORMATION

1.	TABLE OF CONTENTS	
2.	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT	
3.	COMPOSITION	
4.	ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT (A.P.I.)	
4.1.	GENERAL INFORMATION ABOUT THE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT	
4.2.	DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS AND PACKAGING	
4.2.1.	Manufacturing flow chart indicating quality control parameters of the process, specifications and reference to analytical methods	
4.2.1.1.	Starting materials	
4.2.1.2.	Evidence of absence of foreign/external agents or the ability to eliminate or reduce them during the manufacturing process.	
4.2.1.3.	Acceptance or rejection criteria of eventual reprocesses	
4.2.1.4.	Description of filling and closing procedures for the A.P.I.	
4.2.1.5.	Description of filling and closing procedures for the intermediate product	
4.2.1.6.	Conditioning procedures	
4.2.1.7.	Cold chain maintenance procedures	
4.2.1.8.	Demonstration of manufacturing consistency	
4.3.	QUALITY SPECIFICATIONS	
4.3.1.	A.P.I. quality specifications	
4.3.2.	Physicochemical, biochemical and immunological characterization of A.P.I.	

4.3.3.	Purity and impurity profile	
4.3.4.	Description of analytical methods, their limits, acceptance/rejection criteria, standards used and corresponding validation.	
4.3.5.	Quality specifications of packaging in direct contact with the product	
4.3.6.	Quality specifications of raw materials/excipients	
4.4.	STABILITY	
5.	FINISHED PRODUCT	
5.1.	MANUFACTURING	
5.1.1.	Manufacturing formula, including batch size	
5.1.2.	Manufacturing	
5.1.2.1.	Manufacturing flow chart	
5.1.2.2.	Description of the whole process, manufacturing methods and their controls	
5.1.2.3.	Description of the equipment, premises and facilities	
5.1.2.4.	For in-process product: specifications, limits and description of the analytical methods for each stage of the manufacturing process	
5.1.2.5.	Description of filling and closing procedures for the finished or intermediate product	
5.1.2.6.	Conditioning procedures	
5.1.2.7.	Cold chain maintenance procedures	
5.1.2.8.	Evidence of absence of foreign/external agents or the ability to eliminate or reduce them during the manufacturing process.	
5.1.2.9.	Demonstration of manufacturing consistency	
5.2.	CONTROL METHODS	
5.2.1.	Quality specifications for the finished product	
5.2.2.	Quality specifications for excipients	
5.2.3.	Quality specifications of packaging materials in direct contact with the	

		product	
	5.2.4.	REFERENCE MATERIALS	
	5.2.5.	STABILITY	
	6.	REFERENCE MATERIALS	
	7.	STABILITY STUDIES	
	8.	INFORMATION ABOUT VALIDATIONS OF PROCESSES, REPROCESSES AND NON-CODED ANALYTICAL METHODS	
	9.	ANNEXES	
	9.1.	Description of the facilities and equipment involved in manufacturing	
	9.2.	Safety evaluation regarding foreign/external agents. Drugs containing or using animal and/or human origin materials in the manufacturing process.	
	9.3.	Bibliographical references	

A.4. CHAPTER IV. PRECLINICAL INFORMATION

	1.	TABLE OF CONTENTS	
	2.	PRECLINICAL STUDIES	
	3.	BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES	

A.5. CHAPTER V. CLINICAL INFORMATION

	1.	TABLE OF CONTENTS	
	2.	CLINICAL STUDIES	
	3.	POST-MARKETING INFORMATION	
	4.	PUBLISHED AND UNPUBLISHED STUDIES	
	5.	BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES	

A.6. DOCUMENTS TO BE ATTACHED

1.	Fee payment voucher	
2.	Copy of authorization certificate of own manufacturing and quality control laboratory/ies, issued by ANMAT for the activity declared for manufacturing plants located in Argentina.	
3.	Copy of authorization certificate of the contracted laboratory/ies, for the activity declared.	
4.	Copy of the authorization document as a representative of a foreign company, if applicable.	
5.	Copy of the contracted manufacturing and quality control laboratory/ies for the declared activity, pursuant to current GOOD MANUFACTURING PRACTICES.	
6.	Good Manufacturing Practices certificate issued by the Health Authority of the country of origin for the manufacturing plant/s and/or third parties involved.	
7.	Good Manufacturing Practices certificate issued by ANMAT with the corresponding supporting Regulation	
8.	Copy of authorization certificate of country of origin for medicinal products that already have marketing authorization.	
9.	List of countries in which the medicinal product is already registered and commercialized in the case of medicinal products that are already being commercialized.	
10.	Information on whether the medicinal product to be registered is already undergoing a registration process before another Health Authority (indicate status) and/or whether its authorization has been denied.	
11.	Draft Labeling	
12.	Draft Package Inserts	

B. FORM 1.2. BIO

APPLICATION FOR THE REGISTRATION OF BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

CHAPTER I – ADMINISTRATIVE DATA AND INDICATIONS

1. DATA OF APPLICANT

Type: (mark corresponding option)

Pharmaceutical company:

Representative of foreign company:

1. 2. Name or Corporate Name:

1. 3. File No.:

1. 4. Registered Domicile:

Street and number:

Location:

Zip Code:

Province:

Telephone:

Fax:

1. 5. Technical Management:

Technical Director or Co-Director,
signing the application:

Last Name and First Name:

ID (D.N.I) No:

Professional License No.:

1. 6 Legal Represent. or Attorney-in-fact,
signing the application

Last Name and First Name:

ID (D.N.I.) No.:

2..	DATA OF PROPOSED CERTIFICATE HOLDER
------------	--

2. 1 Name or Corporate Name:

2. 2 Registered Domicile:

Street and Number:

Location:

Zip Code:

Province:

Country:

Telephone:

Fax:

3..	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS AND INDICATIONS
------------	---

3. 1. Trade Name:

3. 2 . Name of the Active Pharmaceutical Ingredients

3.3. Dosage Form/s

3.4. Route/s of administration

3.5. Pharmacological classification

3.6. ATC Code/s

3.7. Proposed indications

3.8. Power, concentration or dosage per unit

Power, concentration or dosage per unit

3.9. Complete formula per dose, unit of dosage form or percentage, including excipients:

Active Ingredient/s Nonproprietary Name	Content	UNIT OF MEASURE

EXCIPIENTS	PAHO Code	Content per unit of dosage form	UNIT OF MEASURE

3.10. Origin of Active Pharmaceutical Ingredient/s:

Biological:

Biotechnological:

Other:

3.11. Brief description of source of Raw Material/s:

3.12. Pack including primary and secondary packages both for retail sale and hospital use

3.13. Content per unit of sale:

3.14. Shelf life, proposed preservation conditions for the non-reconstituted and reconstituted product, for the latter, if applicable (temperature range, influence of humidity and light sensitivity)

3. 15 Proposed Sales Condition:

3.16. Use restrictions:

Professional use only:

Institutional use only:

3.17. Therapeutic action

3.18 Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties

3.19. Indications

3.20. Contraindications

3.21. Warnings and precautions

3.22. Use during pregnancy and breastfeeding

3.23. Interactions and incompatibilities

3.24. Side effects

3.25. Poisoning, symptoms, urgency treatments and antidotes

3.26. Way of preparation

3.27. Dosage

3.28. Primary package label

3.29. Secondary package label

3.30. Package insert

4	DATA OF MANUFACTURING FACILITY/IES
----------	---

4. 1.- Manufacturer of Active Ingredient/s (*)

Corporate Name:

Authorization Certificate No.:

Name of Technical Director:

Address:

Street and number:

Province:

Location:

Zip Code:

Telephone:

Fax:

4. 2. Manufacturer of Finished Product (*)

Corporate Name:

Authorization Certificate No.:

Name of Technical Director:

Address:

Street and number:

Province:

Location:

Zip Code:

Telephone:

Fax:

4.3. Other plants that participate in the manufacturing process: (*)

Corporate Name:

Authorization Certificate No.:

Name of Technical Director:

Address:

Country:

Street and number:

Province:

Location:

Zip Code:

Telephone:

Fax:

4.4. Quality Control Laboratory (*)

Corporate Name:

Authorization Certificate No.:

Name of Technical Director:

Address:

Country:

Street and number:

Province:

Location:

Zip Code:

Telephone:

Fax:

(*) Repeat for each stage performed by different facilities

ANNEX IV

GLOSSARY OF TERMS

Biological Medicines: Are products obtained from living organisms or their tissues. They include viruses, therapeutic sera, toxins, antitoxins, vaccines, blood, blood components or derivatives, allergenic products, hormones, colony-stimulating factors, cytokines, antibodies, heparins, among other. Manufacturing sources and methods comprise, though not limited to, cell culture, microorganisms, extraction from biological tissue or fluids, recombinant DNA techniques, transgenesis, hybridoma techniques, propagation of microorganisms in embryos or animals, etc. They are products used for purposes of prevention, treatment or *in vivo* diagnosis of certain diseases.

Biotechnological Medicinal Products or Medicines: For the purposes of this regulation, biotechnological medicinal product or medicine is any product the active pharmaceutical ingredient of which is obtained through the use of live organisms or cells by means of Recombinant DNA and/or Hybridoma Techniques.

Blood Derivative Medicinal Products or Medicines: Medicinal Product or Medicine resulting from blood components industrially prepared. They include, among other, albumin, clotting factors and human immunoglobulins.

Immunologic Medicines: Sera, vaccines, toxins and allergens, including individualized vaccines for a specific patient.

Immune Serum: agent used to produce passive immunity.

Vaccines: preparations containing antigenic substances capable of inducing an active and specific immunity in humans against an infectious agent, its toxins or the antigens made by such agent (Regulation ANMAT 705/05).

Toxins / Toxoids: agents used to diagnose the immune status or in immunomodulator therapies.

Allergenic Product: any medicinal product which is intended to identify or induce a specific acquired alteration in the immunological response to an allergizing agent

Vaccines of individualized allergens: those vaccines prepared with immunizing agents, at a specific concentration and dilution based on the corresponding medical prescription for a patient.

Advanced Therapy Medicinal Products:

Shall be any of the following products to be used in human beings:

- d) Gene therapy medicinal product: product obtained through a set of manufacturing processes with the purpose of transferring, in vivo or ex vivo, a prophylactic, diagnostic or therapeutic gene (i.e., a bit of nucleic acid) to human/animal cells and its further expression in vivo).
- e) Somatic cell therapy medicinal product: for the purposes of this regulation, a somatic cell therapy medicinal product is the use in human beings of live somatic cells, both autologous (coming from the patient itself), as allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals), the biological features of which have been substantially altered as a result of their manipulation to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effect through metabolic, pharmacologic and immunologic means. Such manipulation includes expansion or activation of autologous cell populations ex-vivo, the use of allogeneic or xenogeneic cells associated to medical products used in vivo or ex vivo.
- f) Tissue engineered product is defined as the one containing or formed by cells or tissue manipulated by engineering and which allegedly has properties, is used or administered to persons in order to regenerate, restore or replace human tissue. A tissue engineered product may contain cells or tissues of human or animal origin, or both. Cells or tissues may be viable or not. It may contain other substances as cell products, biomolecules, biomaterials, chemical substances, supports or matrices.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.*

5743

ANEXO I

VERIFICACIÓN TÉCNICA PREVIA A LA COMERCIALIZACIÓN.

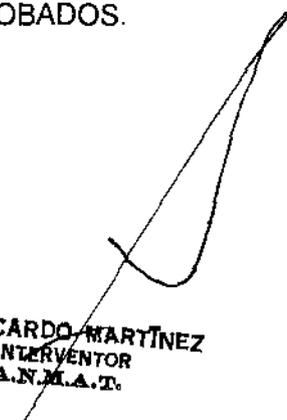
RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. LABORATORIO REQUERENTE:
2. RAZON SOCIAL:
3. PRODUCTO / NOMBRE COMERCIAL / GENÉRICO:
4. NOMBRE GENÉRICO:
5. FORMA FARMACÉUTICA:
6. CERTIFICADO N°:
7. DISPOSICIÓN AUTORIZANTE N°:
8. ELABORADOR/ORIGEN:
9. ACONDICIONADOR:
10. FORMULA APROBADA CUALI-CUANTITATIVA:
11. BREVE DESCRIPCIÓN DEL METODO DE ELABORACIÓN:
12. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO CONTROL DE CALIDAD :
 - 12.1- ANALÍTICO FÍSICO QUÍMICO:
 - 12.2- MICROBIÓLOGICO:
 - 12.3- FARMACOTECNICO
 - 12.4- BIOLÓGICO:
13. COPIA DE RÓTULOS Y PROSPECTOS APROBADOS.

Expediente n° 1-47-1110-554-09-7

DISPOSICIÓN N°

5743



DR. RICARDO MARTÍNEZ
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Appendix G: Required Quantities of Samples

The following table shows the required quantities of the samples for different sample types (in alphabetic order):

No.	Sample Type	Volume	Quantity
1	Ampoules, Vials & PFS ²⁰	<0.5 mL	50 sample
2	Ampoules, Vials & PFS	0.5-1 mL	25 sample
3	Ampoules, Vials & PFS	1-2 mL	20 sample
4	Ampoules, Vials & PFS	2-5 mL	15 sample
5	Antiseptic	1 L	6 bottles
6	Antiseptic	3 L	4 bottles
7	Antiseptic	5 L	4 bottles
8	BCG vaccine	-	50 bottles
9	Blood bags	-	8 bags
10	Bottles	≥ 5 mL	12 bottles
11	Capsule	-	200 capsules
12	Drops	0.5-1 mL	30 bottles
13	Drops	1-10 mL	30 bottles
14	Drops	15 mL	20 bottles
15	Infusion sets	-	6 packs
16	Inhalers	-	20 samples
17	Ointment & Creams	-	20 tubes
18	Oral syrup, suspension or emulsion	< 250 mL	15 bottles
19	Oral syrup, suspension or emulsion	> 250 mL	15 bottles
20	Patches	-	50 patches
21	Raw materials	-	2 packs
22	Sachets	-	100 sachets
23	Solution	< 250 mL	15 bottles
24	Solution	250-500 mL	10 bottles

²⁰ PFS: Pre-filled syringes

No.	Sample Type	Volume	Quantity
25	Solution	0.5-5 L	8 bottles
26	Solution	5-10 L	5 bottles
27	Suppositories & Vaginal Pessaries	-	150 supp's
28	Tablets	-	200 tablets

Important Notes:

- The **batch number** of the provided samples must conform with the finished product certificate of analysis (1.7.3).
- The applicant should provide **working standards** not less than 500 mg with its storage condition specifications (expiry date not less than one year) and a certificate of analysis that proof the potency of the standard
- The applicant should provide **two additional samples** in the final packaging (plus PIL) for the pricing and evaluation for the human drugs. One additional sample only if the product is registered in GCC, or a herbal or health product.
- Samples should have at least 1 year from the meeting date.
- If the applicant couldn't know the required samples, please contact the SFDA at the email: sdr.drug@sfda.gov.sa
- The SFDA has the right to ask for additional quantities as needed.
- The SFDA has the right to ask for analysis tools and/or primary reference standards as needed.

Appendix H: References

SFDA Reference Documents:

- Regulatory Framework for Drug Approvals
- GCC Module 1 Specifications
- GCC Guidelines for Bioequivalence
- GCC Guidelines for Stability testing of API's and FPP's
- GCC Guidance for Presenting the SPC, PIL and Labeling Information

The latest versions of SFDA's guidance documents are available on the website at the following address:

<http://www.sfda.gov.sa/en/drug/Pages/default.aspx>

ICH Reference Documents:

M4 : The Common Technical Document

- Organization of The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- Implementation Working Group – Questions & Answers (R3)
- Electronic Common Technical Document Specification (version 3.2)
- The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1)
- The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety – M4S(R2)
- The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy – M4E(R1)

These documents and more are found at the ICH website at the following address:

<http://www.ich.org/>

N° d'identification :

TITRE

CONTRAINTES TECHNICO-REGLEMENTAIRES LORS DE L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT BIOLOGIQUE A L'INTERNATIONAL, DANS LE CADRE DE LA STRATEGIE DES SOUMISSIONS SIMULTANEEES

Thèse soutenue le 15 juin 2018

Par Emilie KOCH

RESUME :

Les ventes de produits pharmaceutiques dans les pays émergents ont connu une croissance constante au cours des dernières années. Les sociétés pharmaceutiques se sont implantées dans ces économies émergentes pour développer leurs entreprises et y offrir un accès aux médicaments de dernière technologie dont les médicaments biologiques, à leurs patients. Cette implantation a eu une influence sur l'évolution de la réglementation des produits pharmaceutiques de ces pays. L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique relève de la compétence nationale ou communautaire. Bien que les autorités réglementaires se basent sur les mêmes obligations fondamentales d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments, ces exigences diffèrent d'un pays à l'autre constituant ainsi de nouvelles contraintes pour les équipes réglementaires. Cette thèse a pour objet l'étude des contraintes technico-réglementaires lors de la demande d'une AMM de nouveaux médicaments biologiques dans onze pays émergeant en se basant sur les réglementations et lignes directrices de ces pays.

MOTS CLES : Médicaments biologiques, Pays émergents, Réglementation, AMM, Qualité,

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme LEROTY Delphine M. MAINCENT Philippe	Sanofi Université de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 juin 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Emilie KOCH

Sujet : CONTRAINTES TECHNICO-REGLEMENTAIRES LORS DE
L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT
BIOLOGIQUE A L'INTERNATIONAL, DANS LE CADRE DE LA
STRATEGIE DES SOUMISSIONS SIMULTANEEES

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités
Directeur : Mme. Delphine Leroty, Responsable affaires réglementaires
Juges : Mme Chantal Bullot, Pharmacien affaires réglementaires
Mme Aude Masse, Pharmacien affaires réglementaires

Vu,

Nancy, le 15 Mai 2018

Le Président du Jury : M. Philippe MAINCENT

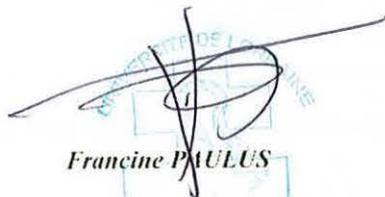


Directeur de Thèse : Mme Delphine LEROTY



Vu et approuvé,

Nancy, le 18 mai 2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine.


Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le 31 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine.



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10306.