

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnel
Filière : Sciences biologiques,
Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle

Thème

L'enregistrement d'un médicament générique en Algérie

Soutenu le /09/2020 par :

DIFALLAH NADA
DJERRI ROFIA



Jury d'évaluation :

Président : Mr. KACEM CHAOUCHE.N

(Pr. UFM Constantine 1)

Rapporteur : Mme GHERBOUDJ.O

(Dr. UFM Constantine 1)

Examinatrice : Mme NEMOUCHI. S

(Dr. UFM Constantine 1)

Maitre de stage : Mme AMRLI.I

(Directrice technique à HUP PHARMA)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu, de nous avoir accordé santé, force, volonté et patience pour mener à terme notre mémoire de fin d'étude.

*A notre président de mémoire professeur **MR KACEM CHAOUCH NOREDDINE***

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury, nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égale que votre compétence.

*Nos profondes gratitude s'adressent également à notre cher encadreur **Dr. GHERBOUDJ OUISSEM**, pour son suivi et pour le temps qu'elle a consacré et pour les précieuses informations qu'elle nous a prodigué avec intérêt et compréhension, la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail, veuillez recevoir ici nos sincères gratitude s.*

*Nous tenons à remercier notre maitre de stage madame **AMRI INES**, directrice technique à **HUP PHARMA**, d'accueillir en tant que stagiaires au sien de sa direction, pour ses conseils et sa gentillesse, on la remercie de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères reconnaissances.*

*A notre examinatrice de mémoire docteur **NEMOUCHI SARA***

Votre présence au sein de notre jury donne pour nous un grand honneur. Par votre modestie, vous nous montré la signification morale de notre profession.

Nous remercions aussi tous les formateurs et professeurs de département de biologie appliquée.

Enfin, nous tenons également à remercier toute les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes chère parents, merci à vous deux de ma profonde affection et ma gratitude pour votre amour, votre bienveillance, votre soutien, vos encouragements le long cheminement de mes études.

Aucune dédicace ne saurait exprimer, mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être depuis mon enfance.

Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous. Si j'en suis là, c'est grâce à vous.

Que dieu puisse vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes adorables sœurs NOUHA et ISRAA, pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral, pour nos bons moments, nos folies, nos délire complicité, les souvenirs d'enfance et tous ceux à venir, je vous souhaite une vie pleine de succès et bonheur.

A mes chères frère AHMED KOUTEIBA et ABD EL MOUIZE, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mes chères copines HALIMA et NOUSSA Merci de faire partie de ma vie, merci pour les beaux moments passés ensemble depuis les années Fac jusqu'à aujourd'hui et ceux à venir.

A tous mes amis et collègues de la promotion, merci pour tous les moments partagés ensembles.

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

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la

Réalisation de ce travail.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond amour, gratitude et mon éternelle reconnaissance.

Nada

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère,

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très chère Père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as.

A mes chers frères et sœurs qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A tous mes amis de lycée.

A tous mes amis de promotion de 2^{ème} année Master en Bio-industrie analyse et contrôle.

A toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

*A tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom
DJERRI. Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.*

Rofia.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre I : Généralité sur le médicament et son autorisation de mise sur le marché

1	Généralités	3
1.1	Définitions.....	3
1.1.1	Médicament	3
1.1.2	Princeps	3
1.1.3	Générique	3
1.1.4	La spécialité pharmaceutique	3
1.1.5	La réglementation pharmaceutique.....	3
1.1.6	La bioéquivalence.....	4
1.2	Cycle de vie d'un médicament	4
1.2.1	Recherche et développement	5
1.2.2	Développement prés-clinique	5
1.2.3	Développement clinique	5
1.2.4	Le circuit administratif du médicament	6
1.2.5	La pharmacovigilance et la commercialisation.....	7
1.3	Autorisation de mise sur le marché	8
1.3.1	Définition de l'autorisation de mise sur le marché	8
1.3.2	Le format CTD	8
1.4	Les annexes de l'AMM	15

Chapitre II : réglementation d'enregistrement en Europe

1	Réglementation d'enregistrement d'un médicament en Europe.....	16
1.1	Les administrations qui interviennent sur le marché en Europe : rôle et organisation.....	16
1.1.1	L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA)	16
1.1.2	Les agences nationales.....	17

1.2	Les procédures d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Europe.....	18
1.2.1	Procédure nationale	18
1.2.2	Procédure européenne.....	18
1.3	Le dossier d'autorisation de mise sur le marché	22

Chapitre III : réglementation d'enregistrement en Algérie

1	Réglementation d'enregistrement d'un médicament en Algérie	24
1.1	Les administrations qui interviennent sur le marché en Algérie	24
1.1.1	Le ministère de la Santé, de population et du Réforme Hospitalière	24
1.1.2	Le ministère chargée de l'industrie pharmaceutique ^[63]	25
1.1.3	La direction de la pharmacie.....	24
1.1.4	L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)	25
1.1.5	Le laboratoire national de contrôle de produit pharmaceutique (LNCPP)	26
1.2	La procédure d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Algérie	26
1.2.1	Préparation et dépôt de la fiche de soumission	26
1.2.2	Dépôt du bordereau de versement	26
1.2.3	Dépôt du dossier d'enregistrement	26
1.2.4	Expertise par l'ANPP	27
1.2.5	Evaluation du dossier d'enregistrement.....	27
1.2.6	Obtention de la décision d'enregistrement	27
1.3	La composition du dossier d'enregistrement.....	28

Chapitre IV : Exemple d'un dossier d'enregistrement du médicament Cardex® (carvédilol) 6.25 mg

1	Introduction.....	31
2	Présentation de la société HUPP PHARMA.....	31
3	Module 01 (Dossier administratif).....	33
3.1	Formulaire A	33
3.2	Note d'intérêt économique et thérapeutique	41
3.3	Résumé des caractéristiques du produit	42
3.3.1	ANNEXE I : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	42
3.3.2	ANNEXE II : INFORMATIONS DESTINEES AU PUBLIC.....	50
3.3.3	ANNEXE III : ETIQUETTE.....	52

4	Module 02 (Résumé du dossier technique)	54
4.1	Introduction	54
4.2	Indication thérapeutique	54
4.3	2.3. S. SUBSTANCE ACTIVE	54
4.3.1	2.3. S.1.informations générales.....	54
4.3.2	2.3. S.2. FABRICATION	55
4.4	2.3. P. Produit fini	55
4.4.1	2.3. P.1 Description et Composition du produit fini	55
4.4.2	2.3. P.2 Développement pharmaceutique	56
4.4.3	2.3. P.3 Fabrication.....	56
4.4.4	2.3. P.4. Contrôle des excipients.....	57
4.4.5	2.3. P.5. Contrôle du produit fini	58
4.4.6	2.3. P.6. Standards de Référence	59
4.4.7	2.3. P.7. Conditionnement du produit fini	59
4.4.8	2.3. P.8. Stabilité.....	59
5	Module 3 (Qualité)	60
5.1	3.2.S. SUBSTANCE ACTIVE	60
5.1.1	3. S.1.informations générales.....	60
5.1.2	3.2. S.2. FABRICATION	61
5.2	3.2. P. PRODUIT FINI	61
5.2.1	3.2. P.1.Description et composition du produit fini	61
5.2.2	3.2. P.2. Développement pharmaceutique	61
5.2.3	3.2. P.3 fabrication.....	64
5.2.4	3.2. P.4. Contrôle des excipients.....	65
5.2.5	3.2. P.5. Contrôle du produit fini	66
5.2.6	3.2. P.6. Standards de Référence	66
5.2.7	3.2. P.7. Conditionnement du produit fini	66
5.2.8	3.2. P.8. Stabilité.....	69
	Conclusion.....	70
	Abstract.....	72
	ملخص.....	73
	Référence bibliographique.....	74
	Annexes.....	81

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

ASMR : Amélioration du Service Médical Rend

CAT : comité des thérapies.

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CMS : Member States concerned (traduction française : Etats membres concernés)

CTD : Common Technical Document

CT : Commission de la Transparence

Code ATC : Anatomical therapeutic chemical

CSP : Contrat de Sécurité Professionnelle

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (traduction française : Comité des médicaments à usage humain)

CVMP : comité des médicaments à usage humain.

CP : procédure centralisée.

COMP : comité des médicaments orphelin.

DCI : Dénomination Commune Internationale

DE : Décision d'Enregistrement

DMF : Drug Master File

EMA : European Medicines Agency (traduction française : Agence Européenne du médicament)

ER : Evaluation Report (traduction française : rapport d'évaluation)

FDA: Food and Drug Administration

HAS: Haute Autorité de Santé

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

LNCPP : Laboratoire Nationale des Contrôle de Produits Pharmaceutiques

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

MRP : Mutual recognition procedure (traduction française : la procédure de reconnaissance mutuelle)

PDCO : comité pédiatrique.

PGR : plan de gestion de risque

PRAC : comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

OMS : organisation mondiale de santé.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Medical Rendu

UE : Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de vie du médicament de la recherche à la commercialisation	4
Figure 2 : Schéma récapitulatif de fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament en france.....	7
Figure 3 : Triangle du dossier technique commun (CTD)	9
Figure 4 : Les différents commission de l'EMA	17
Figure 5 : Schéma simplifié e la procédure nationale	18
Figure 6 : Schéma simplifié de la procédure centralisée.....	20
Figure 7 : Schéma simplifié de la procédure de reconnaissance. ^[52]	21
Figure 8 : Schéma simplifié de la procédure décentralisée. ^[52]	22
Figure 9 : Schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement en Algérie.	27
Figure 10 : L'industrie pharmaceutique HUP.PHARMA située à la zone industrielle PALMA Constantine.....	32
Figure 11 : La structure chimique de Carvédilol.	54
Figure 12 : Diagramme du procédé de fabrication.....	64
Figure 13 : Etui CARDEX.	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Arborescence du module 1 selon le CTD.	10
Tableau 2 : Arborescence du module 2 selon le CTD.	11
Tableau 3 : Arborescence du module 3 selon le CTD.	12
Tableau 4 : Arborescence du module 4 selon le CTD.	14
Tableau 5 : Arborescence du module 5 selon le CTD.	15
Tableau 6 : Informations sur le produit.....	31
Tableau 7 : Liste des excipients.	40
Tableau 8 : Réaction indésirable rapportées dans les essais cliniques.....	44
Tableau 9 : Liste des composants.	56
Tableau 10 : La justification des spécifications des excipients utilisés dans la fabrication de CARDEX..	58

Introduction

Le médicament est un produit industriel à caractère spécial, sa commercialisation nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque, qui permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cette dernière représente la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant, et qu'il peut être mis à la disposition des pharmacies pour qu'il puisse être dispensé aux malades dans des conditions d'utilisation précises.

Le dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD : Commun Technical Document. Le format CTD est obligatoire en Europe, au Japon et aux États-Unis et dans d'autres pays comme l'Algérie.

En Algérie, on ne parle pas d'une autorisation de mise sur le marché, mais d'une décision d'enregistrement « DE ». La nouvelle loi Sanitaire de 2018 confirme à l'art.230 que tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet d'une DE avant sa mise sur le marché.

Après la mise en place de l'agence nationale des produits pharmaceutiques(ANPP), les opérateurs de la santé s'adressent désormais à cette agence au lieu de la direction générale de la pharmacie au ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière pour déposer leurs dossiers d'enregistrement des médicaments. ^[1]

Les différentes autorités de santé ont un rôle primordial dans le processus d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique.

Le présent travail portera essentiellement un exemple d'enregistrement d'un médicament de laboratoire HUP.PHARMA dans un but d'expliquer la démarche à suivre pour l'élaboration du dossier d'enregistrement d'un médicament.

Pour mener cette étude, on a divisé ce mémoire en deux grandes parties :

La première partie de ce document s'attachera à présenter la réglementation pharmaceutique et les différentes réglementations régissant l'enregistrement des médicaments dans l'Europe et l'Algérie, Elle est portée à traité trois chapitres : le premier chapitre expose les généralités sur le médicament et son autorisation de mise sur le marché. Le deuxième chapitre présente la réglementation des médicaments en Europe. Le troisième chapitre est consacré à la présentation de la réglementation de médicaments en Algérie.

Introduction

La dernière partie étayera ce propos à travers un exemple concret, puis aussi expose le déroulement de l'enregistrement du produit CARDEX[®] 6.25 mg (Carvédilol).

Et enfin, nous clôturons par une conclusion générale.

Chapitre I

**Généralité sur le médicament et son
autorisation de mise sur le marché**

1 Généralités

1.1 Définitions

1.1.1 Médicament

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humains ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »^[2]

1.1.2 Princeps

Le médicament princeps (ou médicament de référence) est le premier médicament commercialisé contenant le principe actif, au moment de sa mise sur le marché, en tant que nouveau médicament, il a été protégé par un brevet pour une durée de 20 à 25 ans.^{[3][4]}

1.1.3 Générique

Le médicament générique se définit par rapport à une spécialité de référence (ou princeps), comme étant un médicament ayant « la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriée »^[5]

Un générique n'est donc pas une copie conforme du médicament princeps, il peut présenter un aspect différent, tant par la taille, la couleur, le goût ou la forme.^[6]

1.1.4 La spécialité pharmaceutique

La spécialité pharmaceutique qui est tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.^[7]

1.1.5 La réglementation pharmaceutique

La réglementation pharmaceutique intègre plusieurs activités complémentaires, qui se renforcent mutuellement et qui visent à garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments.^[8]

1.1.6 La bioéquivalence

Deux produits pharmaceutiques sont considérés comme bio équivalents si leurs profils des concentrations en fonction du temps, à partir de la même dose molaire, sont similaires au point qu'ils ne sauraient vraisemblablement produire des différences d'effet thérapeutique et/ou imprévu cliniquement pertinents. ^[9]

1.2 Cycle de vie d'un médicament

Le cycle de vie d'un médicament est un processus très long et très réglementé. Il faut environ 20 ans avant de pouvoir sortir sur le marché. Cette durée varie en fonction du type de médicament étudié. Au début de la recherche plus de 10.000 molécules sont identifiées et vont être testées. Les résultats des tests pré-clinique et cliniques vont permettre de ne sélectionner qu'une seule molécule qui sera le candidat médicament. Avant de pouvoir la commercialiser, il faudra demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes, le prix de médicament et son taux de remboursement seront fixés à la suite de cette autorisation. Quand tous les accords réglementaires sont obtenus, la production à grande échelle débutera et le médicament sera à disposition du patient pour la ou les pathologie(s) identifiée(s). Le médicament reste sous surveillance des autorités de santé et la pharmacovigilance sera en charge de suivi de l'efficacité, de la qualité et de la pureté et de la sûreté du médicament envers le patient. ^[10]

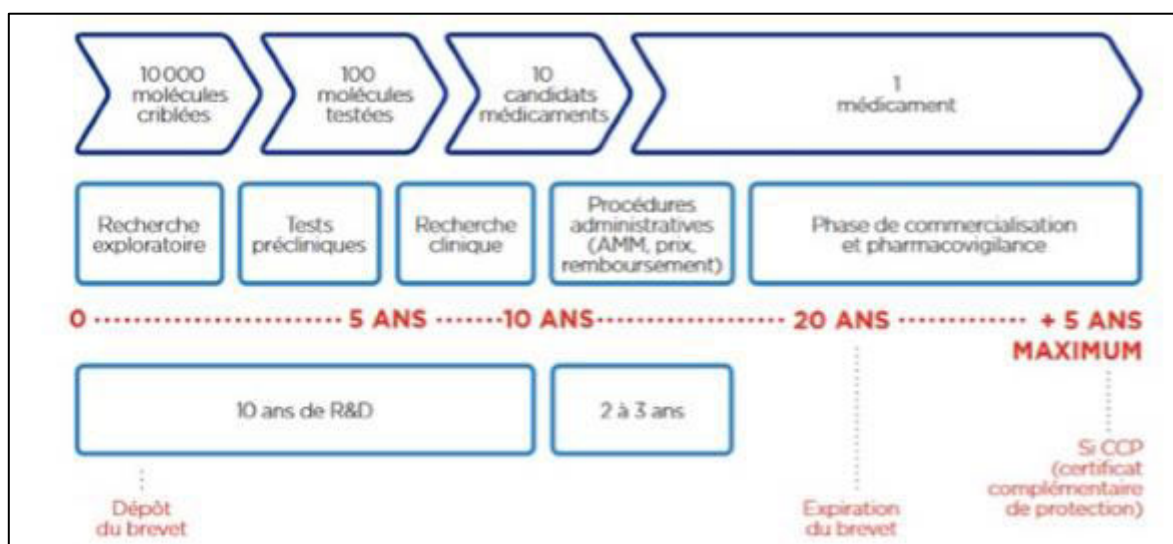


Figure 1: Cycle de vie du médicament de la recherche à la commercialisation. ^[11]

1.2.1 Recherche et développement

La recherche dure de 2 à 4 ans ^[12], elle est réalisée par les laboratoires des universités, des hôpitaux ou bien des entreprises et elle s'oriente en fonction des découvertes de la recherche

fondamentale, des besoins médicamenteux ou bien en fonction de la stratégie d'une entreprise.

Il existe différentes façons d'obtenir une substance :

- L'extraction à partir de produits naturels d'origines animales, végétales ou minérales.
- La synthèse chimique.
- La création et la production de substance biotechnologiques.
- La modélisation de molécules thérapeutiques actives.

Le but est d'identifier des molécules innovantes, originales, efficaces et sûres pour une orientation thérapeutique donnée.

Les molécules sont ensuite passées au crible sur une batterie de tests pharmacologiques afin de détecter une éventuelle activité biologique : c'est ce que l'on appelle le « screening ».

La recherche pharmacologique détermine les effets bénéfiques et indésirables des molécules sur des modèles *in vitro* et *in vivo* afin de donner des indications sur leur application thérapeutique éventuelle. Ces travaux permettent de fournir des candidats potentiels à la création d'un médicament.

Les molécules doivent maintenant être testées *in vitro* et *in vivo* sur l'animal : on parle alors de développement prés-clinique. ^[11]

1.2.2 Développement prés-clinique

Les essais prés-clinique qui dure de 2 à 5 ans consistent en la réalisation de tests *in vitro* sur des cellules puis *in vivo* sur des modèles animaux, ces essais sont pour qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Au terme de ces essais, les doses administrées à l'homme lors de la phase d'essais clinique seront déterminées. ^[13]

1.2.3 Développement clinique

Les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases pendant lesquelles Dix candidats médicament sont testés sur l'homme. Lors de cette phase, la forme provisoire du médicament va être testée grâce à la fabrication de lots pilotes clinique. ^[14]

- **Phase 1 :**

La phase 1 est réalisée sur un échantillon limité de volontaires sains et rémunérés qui vont recevoir le candidat médicament afin d'évaluer sa tolérance lors de cette phase, des études cinétiques vont être menées, elles consistent à observer l'évaluation du médicament dans l'organisme en fonction du temps. Cette phase va aussi permettre d'analyser la toxicité sur l'être humain grâce à l'observation d'éventuels effets secondaires. Au terme de cette phase sera établi un ordre de grandeur des doses tolérées.

➤ **Phase 2 :**

La phase 2 permet d'établir la relation dose-effet du médicament par son administration à un petit nombre de patients malades, plusieurs doses vont être testées et les effets secondaires nocifs. Cette étape permet de définir la marge thérapeutique du médicament, c'est-à-dire la concentration minimales et maximales du médicament pour laquelle il est efficace et ne présente pas d'effets indésirables.

➤ **Phase 3 :**

Dans la phase 3, ou étude « pivot » : il s'agit de la phase la plus importante pour le lancement commercial du produit. L'efficacité et la sécurité de la molécule choisie sont étudiées dans des conditions aussi proches que possible de la réalité. Les paramètres sont observés en comparaison avec ceux du médicament déjà existant sur la même indication ou du placebo s'il n'existe pas de médicament. Ces essais sont menés sur des patients et permettent de définir les précautions d'emploi ainsi que les risques d'interaction avec d'autres spécialités pharmaceutiques.^[15]

Toutes ces phases sont très surveillées et réglementées et le développement d'un médicament peut être arrêté à tout moment s'il présente un risque pour le patient.

Parallèlement aux essais cliniques, le développement galénique et analytique procédera à la transposition d'échelle afin d'établir la formulation définitive du médicament permettant d'établir la production du principe actif et du médicament sous sa forme galénique définitive.^{[16].}

1.2.4 Le circuit administratif du médicament

Les spécialités pharmaceutiques doivent avoir une AMM délivrée par les autorités compétentes avant leurs mises sur le marché, une fois l'AMM est obtenu, le médicament doit être évalué par la commission de la transparence (CT), pour fixer le prix d'un médicament et

pour qu'il soit remboursable par la sécurité sociale, le laboratoire doit déposer une demande à la Haute autorité de santé ^[17].

1.2.5 La pharmacovigilance et la commercialisation

Une fois passé toutes les étapes de la phase administrative, le médicament soit commercialisé et mis à la disposition du corps médical et des patients. La surveillance se produit tout ou long de la vie du médicament, une évaluation permanente de la tolérance et ses effets, bénéfiques ou non, c'est ce que l'on appelle la pharmacovigilance. La pharmacovigilance est gérée en France par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ^[18].

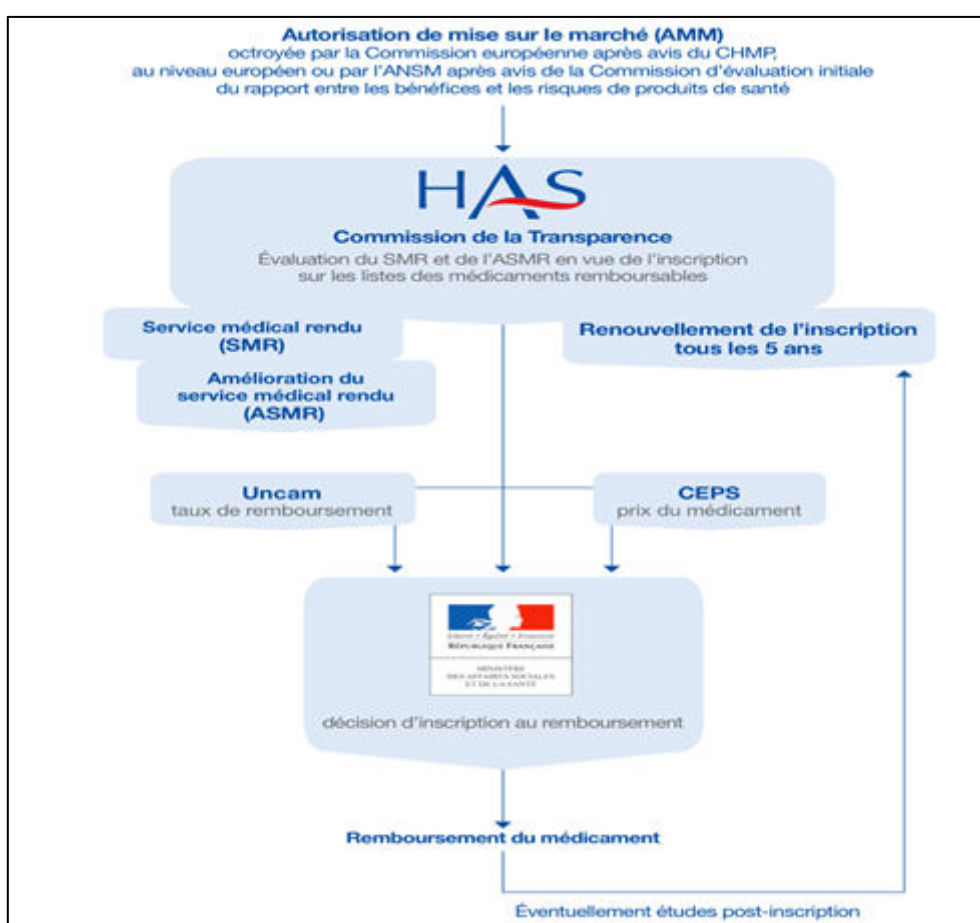


Figure 2: Schéma récapitulatif de fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament en France. ^[18]

1.3 Autorisation de mise sur le marché

1.3.1 Définition de l'autorisation de mise sur le marché

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) est une certification délivrée à l'échelle nationale ou européenne qui permet à un médicament d'être commercialisé ^[19]. Les données

scientifiques mènent des phases de recherche et développement sont décrites par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM.^[20]

L'AMM est délivré pour une période de 5 ans^[21], renouvelable par périodes quinquennales^[22], avant la mise sur le marché de médicament à usage humain, la commission d'AMM évalue les critères scientifiques et pharmaceutiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.^[23]

L'AMM peut faire l'objet d'une modification ou d'un retrait en fonction d'avancées scientifiques.^[22]

Ce dossier de demande d'AMM contient un grand nombre d'informations, classées selon trois catégories :^[24]

- **La Qualité** : fournit les informations sur la composition, la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité.
- **La sécurité** : se décompose en deux sous-parties. Une sous-partie « innocuité » rassemble les données toxicologiques. Une sous-partie « résidus » présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse.
- **L'efficacité** : expose les essais précliniques (pharmacodynamie, pharmacocinétique, tolérance, résistance) réalisés en laboratoire, et cliniques, réalisés le cas échéant en station expérimentale, puis sur le terrain.

Le dossier doit être présenté selon un format standardisé « appelé CTD : Common Technical Document » dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités.^[25]

1.3.2 Le format CTD

1.3.2.1 Présentation

Le format CTD est un format international de soumission du dossier des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, en accord avec les lignes directives de l'ICH en termes de qualité, sécurité et efficacité.^[26]

Il s'agit donc d'un format internationalement accepté pour la préparation des demandes concernant les nouveaux médicaments destinés à être soumis aux autorités locales dans les pays participants. Il a été développé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) et le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être

Social (Japon). Le CTD est maintenu par l'ICH ou la Conférence internationale sur l'harmonisation des prescriptions techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain. [27]

Le CTD est obligatoire en Europe depuis le 1er novembre 2003 pour toutes les procédures : centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationale ainsi que pour tous les types de médicaments. [28]

1.3.2.2 Contenu

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « organisation du document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutique à usage humain ». [28]

Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande AMM, que l'on nomme des modules. Comme décrit dans la figure 6 ci-dessous qui illustre la pyramide du format CTD où apparaissent les différents modules et les informations contenues dans ces modules. [28]

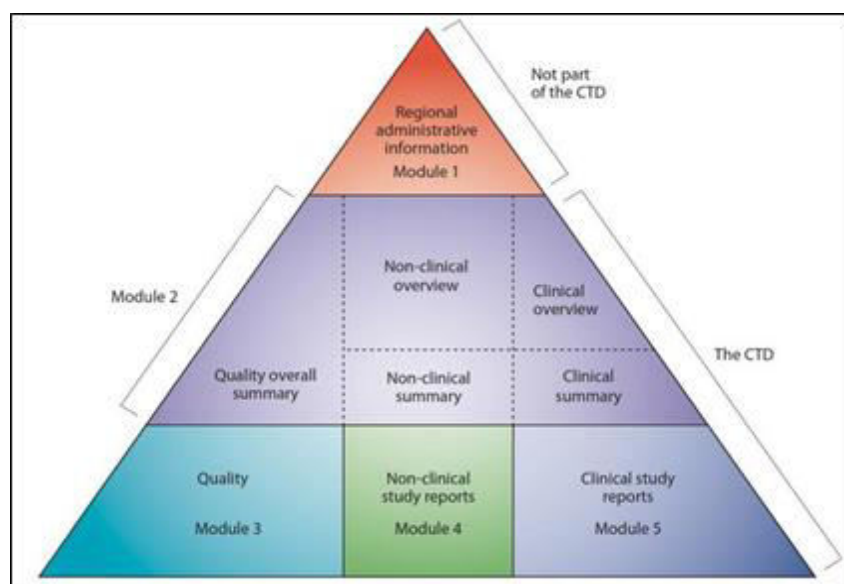


Figure 3 : Triangle du dossier technique commun (CTD). [29]

1.3.2.3 Organisation du format CTD

➤ LE MODULE 1

Ce module contient des informations administratives régionales relatives à la prescription ainsi que les documents annexes tels que le Résumé Caractéristique de Produit (RCP), l'étiquetage et la notice produit aux formats et langage adaptés au marché.

Tableau 1: Arborescence du module 1 selon le CTD.

Numérotation de la section	Titre
1.0	LETTRÉ DE COUVERTUR
1.1	TABLE DES MATIERES
1.2	FORMULAIRE DE DEMANDE
1.3	INFORMATION PRODUIT
1.3.1	Résumés des Caractéristiques du produit, étiquetage et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3	Echantillons
1.3.4	Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres
1.4	INFORMATIONS CONCERNANT LES EXPERTS
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique
1.4.3	Clinique
1.5	EXIGENCES SPECIFIQUES POUR DIFFERENTS TYPES DE DEMANDES
1.6	EVALUATION DU RISQUE POUR L'ENVIRONNEMENT
1.6.1	Organisme non génétiquement modifié
1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	INFORMATIONS RELATIVES A L'EXCLUSIVITE COMMERCIALE DU MEDICAMENT
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale
1.8	INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE
1.8.1	Système de pharmacovigilance
1.8.2	Plan de gestion de risque
1.9	Informations relatives aux essais cliniques

Données additionnelles	
------------------------	--

➤ **LE MODULE 2**

Le module 2 harmonisé international, a pour objet de résumer les informations relatives à la qualité, les données non-clinique et clinique, les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques des modules 3,4 et 5. Il est régi par les guidelines ICH M4Q(R1) au sujet de la Qualité, ICH M4S(R2) relative à la Sécurité et ICH M4E(R2) relative à l'Efficacité du médicament.

Le module 2 se présente sous la forme de sept sections (Tableau 2).

Tableau 2 : Arborescence du module 2 selon le CTD.

Numérotation de la section	Titre
2.1	TABLE DES MATIERES (MODULES 2, 3, 4 ET 5)
2.2	INTRODUCTION
2.3	RESUME GLOBLE DE LA QUALITE
2.4	RESUME DETALLE NON-CLINIQUE
2.5	RSUME DETAILLE CLINIQUE
2.6	RESUME CLINIQUE
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie
2.6.2	Tableaux récapitulatif de pharmacologie
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique
2.6.4	Tableaux récapitulatif de pharmacocinétique
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie
2.6.6	Tableaux récapitulatif de toxicologie
2.7	RESUME CLINIQUE
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Résumé de l'efficacité clinique
2.7.3	Résumé de la sécurité clinique
2.7.4	Résumé des différentes études
2.7.5	

➤ **LE MODULE 3**

Le module 3 du format CTD correspond au module « qualité », rassemble toutes les informations techniques du dossier de médicament. IL est séparé en plusieurs parties distinctes où sont exposées les informations relatives à la production de la substance active (3.2. S), et de forme pharmaceutique ou produit fini (3.2. P), et d'autres information 'annexes' (3.2. A) et (3.2. R). Sa structure est décrite dans la guideline ICH M4 G (R1).

Tableau 3: Arborescence du module 3 selon le CTD.

Numérotation de la section	Titre
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 1
3.2	CORPS DE DONNEES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	Informations générales
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	FABRICATIONS
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.3.4	Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires
§3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTERISATION
3.2.S.3.1	Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	CONTROLE DE LZ SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots

3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.S.6	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.S.7	STABILITE
3.2.P	PRODUIT FINI
3.2.P.1	DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI
3.2.P.2	DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE
3.2.P.3	FABRICATION
3.2.P.3.1	Fabricant
3.2.P.3.2	Composition
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4	CONTROLE DES EXCIPIANTS
3.2.P.4.1	Spécification
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.4.4	Justifications des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animales
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	CONTROLE DU PRODUIT FINI
3.2.P.5.1	Spécification
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications
3.2.P.6	NORMES OU SUBSTANCE DE REFERENCE
3.2.P.7	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT

3.2.P.8	STABILITE
3.2.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipement
3.2.A.2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES
3.3	REFERENCIE BIBLIOGRAPHIQUES

➤ LE MODULE 4

Le module 4 est le module d'études prés-clinique. Contient des rapports s'études de pharmacologie, pharmacocinétique et de toxicité effectué sur l'animal. (Détailés dans le tableau 4).

L'organisation de ce module est décrit dans la ligne directive ICH M4(R2) relative à la sécurité d'emploi d médicament.

Tableau 4 : Arborescence du module 4 selon le CTD.

Numérotation de la section	Titre
4.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 4
4.2	RAPPORTS D'ETUDES
4.2.1	PHARMACOLOGIE
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques
4.2.2	PHARMACOCINETIQUE
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	TOXICITE
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration réitérée
4.2.3.3	Génotoxicité
4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité dans la reproduction et le développement
4.2.3.6	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité
4.3	REFERENCIE BIBLIOGRAPHIQUES

➤ **LE MODULE 5**

- Le module 5 est le module d'études cliniques. Contient des rapports d'études biopharmaceutiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, les études cliniques d'efficacité et de sécurité qui sont effectués sur l'homme, ainsi que les données de pharmacovigilance [30, 31, 32, 33].

Tableau 5 : Arborescence du module 5 selon le CTD.

Numérotation de la section	Titre
5.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 5
5.2	LISTE DE TOUTES LES ETUDES CLINIQUES SOUS FORME DE TABLEAUX
5.3	RAPPORTS D'ETUDES CLINIQUES
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
5.3.4	Rapports pharmacodynamiques chez l'homme
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)
5.4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.4 Les annexes de l'AMM

- **Le résumé des caractéristiques** du produit (RCP) qui comprends les informations sur la dénomination du médicament, sa forme pharmaceutique et sa composition qualitative et quantitative, les indications thérapeutiques validés, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications. [34]
- **La notice** ou la note d'information pour le patient qui indique toutes les informations relatives au bon usage du médicament.
- **L'étiquetage** avec les différentes mentions réglementaires obligatoires qu'il doit comporter : nom du médicament, principe actif et composition, forme pharmaceutique, dosage, conditions de conservation et date de péremption, étiquetage de vigilance...

Chapitre II

Réglementation d'enregistrement d'un médicament en Europe

1 Réglementation d'enregistrement d'un médicament en Europe

1.1 Les administrations qui interviennent sur le marché en Europe : rôle et organisation

1.1.1 L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA)

Créé le 1^{er} janvier 1995 sous la dénomination d'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) ^[35], est une agence décentralisée de l'Union européenne ne faisant pas partie de la commission européenne instituée par le règlement (CEE) n°2309/13 du conseil du 22 juillet 1993. ^[36]

Elle se trouve à London ^[37], l'EMA évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire en vue de leur utilisation dans l'Union Européenne. ^[38]

➤ Missions

- La protection et la promotion de la santé humaine et animale à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments humains et vétérinaires.
- L'émission des opinions sur la base de critères scientifiques des médicaments entrant uniquement dans le champ d'application de la procédure centralisée.
- La surveillance de la sécurité des médicaments en permanence grâce à un réseau de pharmacovigilance.
- Les comités de l'Agence sont aussi impliqués dans les procédures d'arbitrage, pour résoudre des problématiques liées à la sécurité ou la balance bénéfice-risque d'un médicament ou d'une classe de médicament, lorsque les états membres n'arrivent pas à se mettre d'accord.
- La contribution aux activités internationales de l'union Européenne par son travail avec la pharmacopée Européenne, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), et les conférences trilatérales sur l'harmonisation des AMM au niveau mondiale, réunissant l'Union Européen, le Japon et les Etats Unis (ICH).
- Le soutien scientifique et technique pour la coopération entre les états de l'union européen et avec les pays tiers ^[39, 40, 41].

➤ **Organisation**

L'EMA est dirigée par un conseil d'administration ^[42], composé de 36 membres ^[43]. Les membres sont nommés pour agir dans l'intérêt général et ne représentent aucun gouvernement, secteur ou organisation. Le conseil d'administration établit le budget de l'Agence et approuve son programme de travail annuel. L'agence compte sept comités scientifiques et plusieurs groupes de travail, auxquels participent des milliers d'experts de toute l'Europe. ^[42]

Les 7 Comités sont les suivants : ^[44]

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
- Le comité des médicaments orphelins (COMP)
- Le comité des médicaments à base de plante (HMPC)
- Le comité pédiatrique (PDCO)
- Et le comité des thérapies avancées (CAT)

La structure de l'EMA est présentée sur la figure suivant :



Figure 3: Les différents commission de l'EMA. ^[45]

1.1.2 Les agences nationales

Créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé ^[46], a été mise en place le 1er mai 2012 (suite à la publication du décret n°2012-597 du 27 avril 2012). ^[47]

En France, c'est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé qui est l'autorité nationale compétente ^[48]. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé ^[47]. L'ANSM ne donne aucune autorisation sauf pour les médicaments qui entrant dans le champ d'application de la procédure d'enregistrement centralisée en émettant une opinion à la Commission Européenne, Les autres médicaments sont autorisés par les agences nationales de chaque pays membre de l'Union Européenne. ^[49]

1.2 Les procédures d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Europe

Pour commercialiser des médicaments en France et/ou Europe, quatre procédures d'AMM existent.

1.2.1 Procédure nationale

Pour une procédure nationale, le dossier d'AMM est déposé dans l'état membre européen dans lequel le produit sera commercialisé et l'autorité compétente ^[50]. L'autorisation ne sera alors effective qu'en France. Cette procédure est de moins en moins utilisée et concerne pour sa majorité seulement des médicaments qui présentent historiquement une AMM au niveau national. ^[51]



Figure 4: Schéma simplifié de la procédure nationale. ^[52]

1.2.2 Procédure européenne

Pour une procédure européenne, le dossier d'AMM est examiné par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre d'une demande européenne. ^[51]

Trois procédures différentes coexistent :

1.2.2.1 La procédure centralisée

Cette procédure est prévue par le règlement (CE) n°726/2004 ^[40] du 31 mars 2004 modifié 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.

Ce cadre réglementaire est complété par une série de lignes directrices (ou guidelines) regroupées au sein d'un même volume de documents intitulé Volume 2 « Notice to Applicants and régulateur guidelines for medicinal Product for humain use ». ^[53]

Le laboratoire dépose un dossier auprès de l'Européen Médecine Agency (EMA) et doit remplir plusieurs conditions. La procédure centralisée (CP) permet d'obtenir une AMM pour tous les pays membres de l'union européenne (UE). ^[50]

Tout d'abord, le médicament ne doit pas déjà être enregistré dans un des pays de l'union européenne. Ensuite, il existe des champs d'application pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire ou optionnelle, ils sont les suivants : ^[54]

- Champ obligatoire :

- Médicaments dérivé des biotechnologies
- Médicament de thérapie innovante (définie à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007). ^[55]
- Médicament 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
- Médicament désignés comme des médicaments orphelins (conformément au règlement (CE) n°141/2000). ^[56]

- Champ optionnel :

- Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active.
- Médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique.
- Médicament présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

Après prés-soumission du dossier, le CHMP désigne deux pays rapporteurs qui sont chargés de rédiger le rapport d'évaluation discuté ensuite par l'ensemble des états membres. L'AMM est finalement délivré par la commission européenne (CE) sur avis du CHMP.

Cette AMM est unique et valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque unique, avec un RCP, une notice et un étiquetage unique. Certaines spécificités nationales peuvent être prises en compte si elles sont conformes à l'AMM.

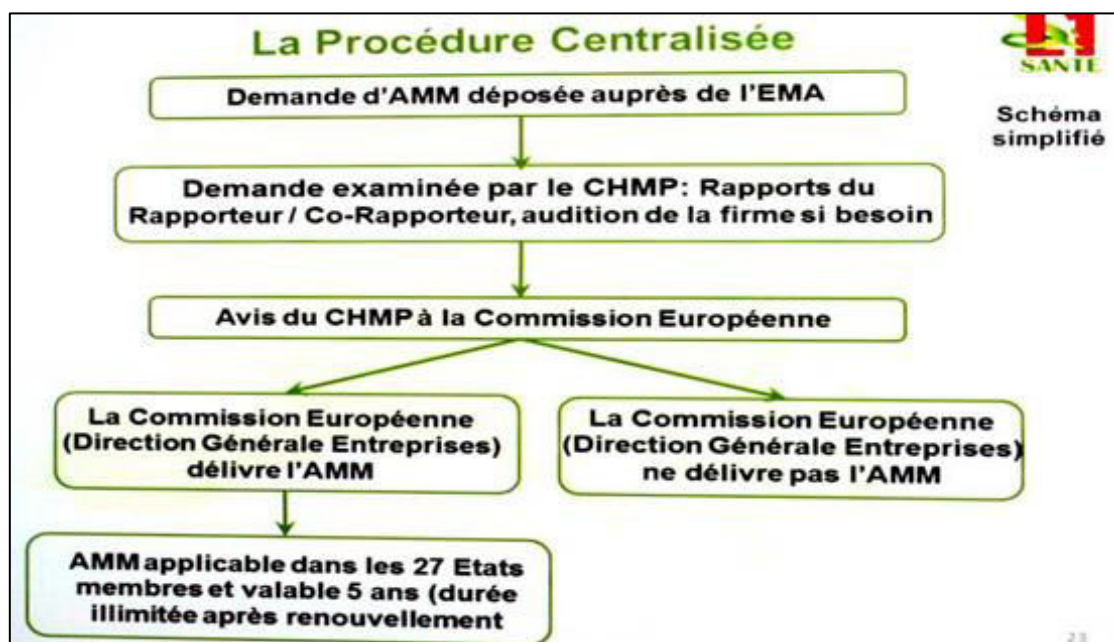


Figure 5: Schéma simplifié de la procédure centralisée. [52]

1.2.2.2 La procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure par reconnaissance mutuelle régie par la directive 2004/83/CE [58] modifiant la directive 2001/83/CE [24], elle est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1998. Cette procédure est basée sur la reconnaissance de l'évaluation d'un état membre ("état membre de référence" ou RMS) par l'intermédiaire des autres états membres où le médicament est destiné à être commercialisé ("états membres concernés" ou CMS).

La procédure de reconnaissance mutuelle se déroule en deux parties. Premièrement, la phase nationale pendant laquelle le RMS évalue la demande puis rédige le rapport d'évaluation (ER). La durée totale de cette phase est de 300 jours. Deuxièmes, la phase européenne, pendant laquelle les CMS commentent l'ER sous un délai de 90 jours. Deux cas figures peuvent se présenter :

- Les CMS acceptent l'ER, l'AMM est alors accordé dans les 30 jours

- Les CMS sont en désaccords avec l'ER. Un groupe de coordination sera alors mandaté pour statuer sur le potentiel risque de santé publique associé. Si le désaccord persiste, la décision finale reviendra à l'EMA.

Cette procédure est notamment utilisée pour les médicaments ayant déjà obtenu une AMM dans un Etats membre de l'Union Européenne et pour lesquels le demandeur veut étendre le marché aux pays européens. L'Etats membre ayant déjà l'AMM sera le RMS ^[51] ^[57].

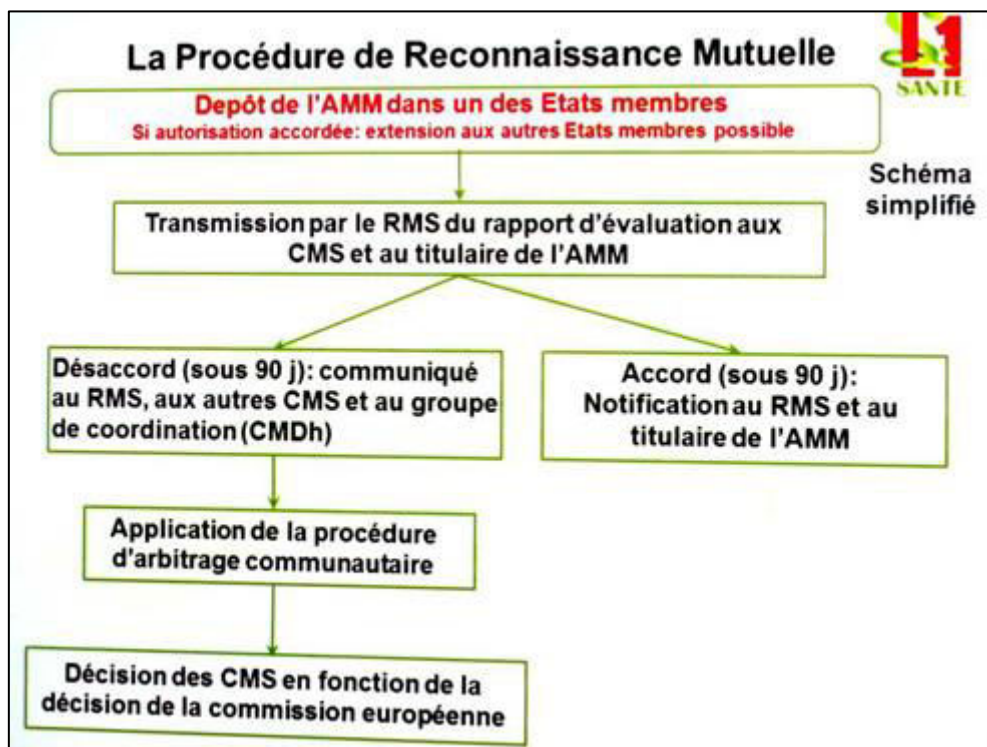


Figure 6: Schéma simplifié de la procédure de reconnaissance. ^[52]

1.2.2.3 La procédure décentralisée

Cette procédure est basée sur le même principe que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), mais ces procédures se basent sur deux principales différences :

Ne doit avoir accordée aucune AMM au préalable dans l'UE.

La soumission des dossiers dans tous les états membres (RMS+CMS) s'effectue de façon simultanée, suivie d'une évaluation nationale par le RMS et préparation de l'ER dans les 120 jours.

La phase européenne est la même que pour une MRP ^[59].

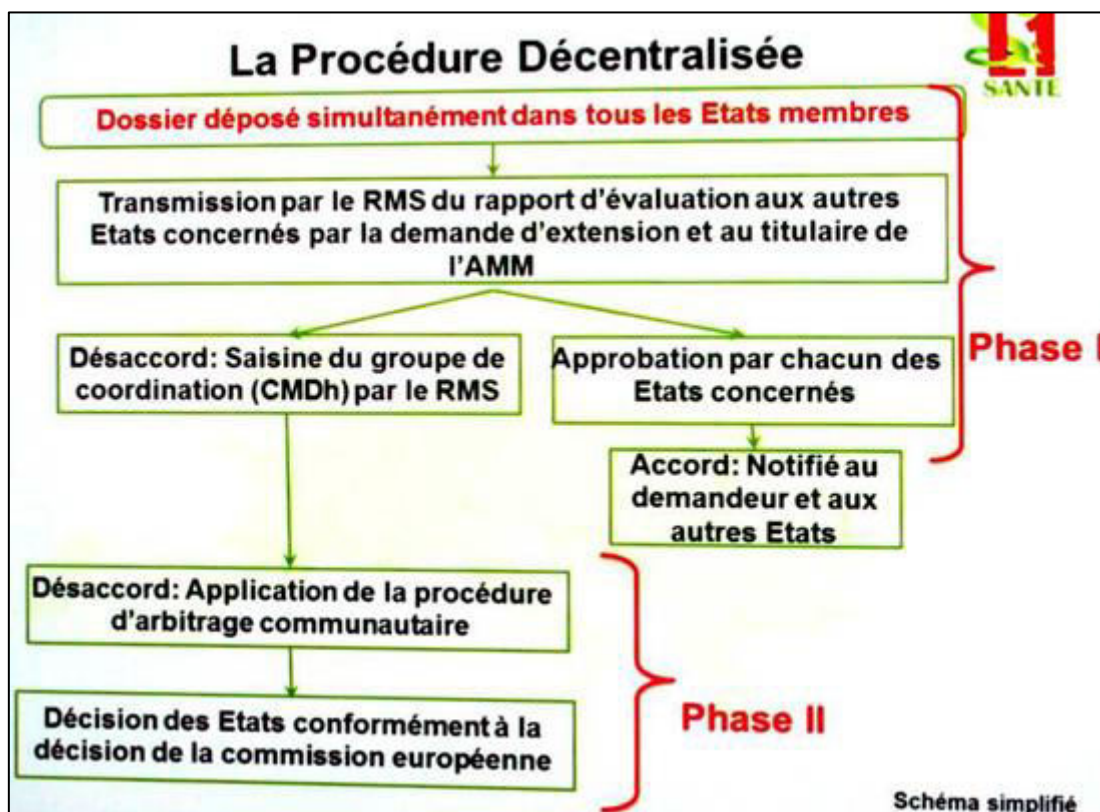


Figure 7: Schéma simplifié de la procédure décentralisée.^[52]

1.3 Le dossier d'autorisation de mise sur le marché

Le dossier d'AMM contient tous les éléments concernant le médicament, des informations sur le cycle de développement, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit.^[60]

Le dossier doit être formulée sous un format standardisé ; le Commun Technical Document (CTD). Ce format est commun pour tous les états de l'espace économique européen.^[24]

La demande d'AMM peut être réalisée à deux niveaux, soit au niveau européen, et elle délivrée par la CE (Commission Européenne), après évaluation du CHMP et de l'EMA, pour les médicaments relevant obligatoirement ou facultativement de la procédure dite centralisée, soit au niveau national, dans ce cas elle est octroyée par l'ANSM, pour les AMM restreintes au marché français.^[61]

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays.

➤ Etude détaillée du module 1

La partie de module 1 est déterminé par la commission européenne après consultation des autorités compétents des états membres de l'agence Européenne.

On retrouvera dans cette partie :

- Une lettre de couverture
- Un formulaire de demande
- L'information produit (RCP, notice, étiquetage et maquettes)
- L'information sur les experts Qualité, clinique et non-clinique (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles)
- Exigences spécifique liées au statut de la demande
- Evaluation du risque environnemental
- Un Résumé du Système DE Pharmacovigilance (SPS) du demandeur,
- Un Plan de Gestion de Risque (PGR)

Un RCP est un document des caractéristiques du produit qui comporte :

- La dénomination,
- La composition qualitative,
- La forme pharmaceutique,
- Les données cliniques (Indication, Posologie, Mode d'administration, Contre-indications, précautions d'emploi, Interactions médicamenteuse, Utilisation en cas de grossesse et allaitement, Effets indésirable, Effets sur aptitude à conduire et à utiliser des machines, et la marche à suivre en cas de surdosage),
- Les propriétés (Pharmacologiques, Pharmacodynamiques, et Pharmacocinétiques),
- Les données de sécurité préclinique,
- Les données pharmaceutiques (liste des excipients, Incompatibilités physico-chimiques, durées et modalité de conservation, Nature et contenu de son emballage extérieur et des instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination),
- Les informations qui concernent l'AMM (le nom et le titulaire de l'AMM,
- La date de première autorisation et renouvellement de l'AMM)
- Les conditions de prescription et de délivrance.

Un Résumé du Système de pharmacovigilance du demandeur : la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose sur l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, les patients et les industriels.

Toute entreprise exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance et doit disposer d'un système de pharmacovigilance.

Chapitre III

**Réglementation d'enregistrement d'un médicament
en Algérie**

1 Réglementation d'enregistrement d'un médicament en Algérie

1.1 Les administrations qui interviennent sur le marché en Algérie

1.1.1 Le ministère de la Santé, de population et du Réforme Hospitalière

C'est une administration chargée du contrôle. Il s'agit des cadres réglementaires régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. ^[62]

Et pour les industriels pharmaceutiques ils ont en contact permanent avec la direction de la pharmacie ci-dessous.

1.1.2 La direction de la pharmacie

C'est une autorité réglementaire attaché au ministère de santé de population hospitalière ^[63], a pour mission la préparation, la mise en œuvre et le suivi politique et des programmes dans le domaine pharmaceutique. ^[64]

Elle est chargée de : ^[65]

- L'élaboration de la législation et de la réglementation pharmaceutiques ;
- Recevoir, d'étudier et de donner un avis sur les rapports d'activités de tous les établissements pharmaceutiques publics et privés ;
- Préparer les arrêtés fixant les prix et les marges bénéficiaires autorisées pour les médicaments en liaison avec les départements et les institutions concernés ;
- Mettre en œuvre les législations nationales et internationales en matière de stupéfiants et de substances psychotropes ;

La direction de la pharmacie comporte 3 sous-directions comme suit :

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

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

1.1.3 Le ministère chargée de l'industrie pharmaceutique

La création d'un ministère délégué à l'industrie pharmaceutique pour la première fois dans le nouveau gouvernement pour but de mettre l'accent sur la nécessité d'une véritable politique adressée à un marché aussi sensible que celui de médicament.

L'autre défi de ce nouveau ministère est la disponibilité du médicament qui nécessite des moyens importants ^[66].

1.1.4 L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)

Selon l'article 173-1 de 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 « l'agence nationale des produits pharmaceutique est une autorité administrative indépendante dotée d'un statut relativement indépendant personnalité morale et d'autonomie financière ». ^[67]

L'ANPP placé sous la tutelle du ministère de la santé, puis de dernièrement sous le ministère de l'industrie pharmaceutique.

L'agence est chargée de : ^[68]

- Evaluer les bénéfices et les risques liées à l'utilisation des produits pharmaceutiques ;
- La préparation de la liste des médicaments remboursables ;
- Contrôle de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité et du référentiel des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- L'enregistrement des médicaments et de l'homologation des dispositifs médicaux ;
- L'évaluation et l'homologation du dossier d'enregistrement des produits pharmaceutiques ;
- La délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ;
- La révision du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Le contrôle des normes opposable et pratique en matière de fabrication, de l'importation, de la distribution et de l'étiquetage ;

L'ANPP constitué par des commissions spécialisées :

- Commission d'enregistrement de médicaments ;

- Commission de contrôle de l'information médicale scientifique et de publicité ;
- Commission d'étude des prix des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine ;
- Commission d'homologation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux.

1.1.5 Le laboratoire national de contrôle de produit pharmaceutique (LNCPP)

LNCPP considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, c'est un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle de l'ANPP, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière.^[69]

Il est chargé de :

- Étudier et évaluer les dossiers scientifiques et techniques de l'enregistrement ;
- Faire des recherches techniques et scientifiques ;
- Élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale ;
- La surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés.

1.2 La procédure d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Algérie

1.2.1 Préparation et dépôt de la fiche de soumission

Le responsable des affaires réglementaires prépare une fiche de soumission contenant des informations sur le produit que le laboratoire veut enregistrer.

La fiche de soumission déposée ensuite au niveau de l'ANPP.

1.2.2 Dépôt du bordereau de versement

Un bordereau de versement sera déposé au auprès de la Ministère de Santé Publique et de Réforme Hospitalière.

Le bordereau de versement contient des informations sur le produit (nom commercial, forme, dosage et les frais d'enregistrement).

1.2.3 Dépôt du dossier d'enregistrement

Après la fabrication des trois lots de validation, la mise en stabilité et l'obtention des résultats conformes, le dossier d'enregistrement est préparé par le département des affaires réglementaire.

Le dossier présenté sous format CTD, est ensuite déposé au niveau de l'ANPP.

1.2.4 Expertise par l'ANPP

Le dossier complet est ainsi évalué par les pharmaciens de l'ANPP.

Les laboratoires de l'est et l'ouest s'engagent à déposer le dossier au niveau des annexes correspondantes de l'ANPP.

1.2.5 Evaluation du dossier d'enregistrement

L'ANPP est le service responsable d'évaluation de la documentation technique et scientifique, documentation administratifs.

1.2.6 Obtention de la décision d'enregistrement

La décision d'enregistrement est délivrée par l'ANPP pour une période de 5 ans renouvelable par période quinquennale ^[70].

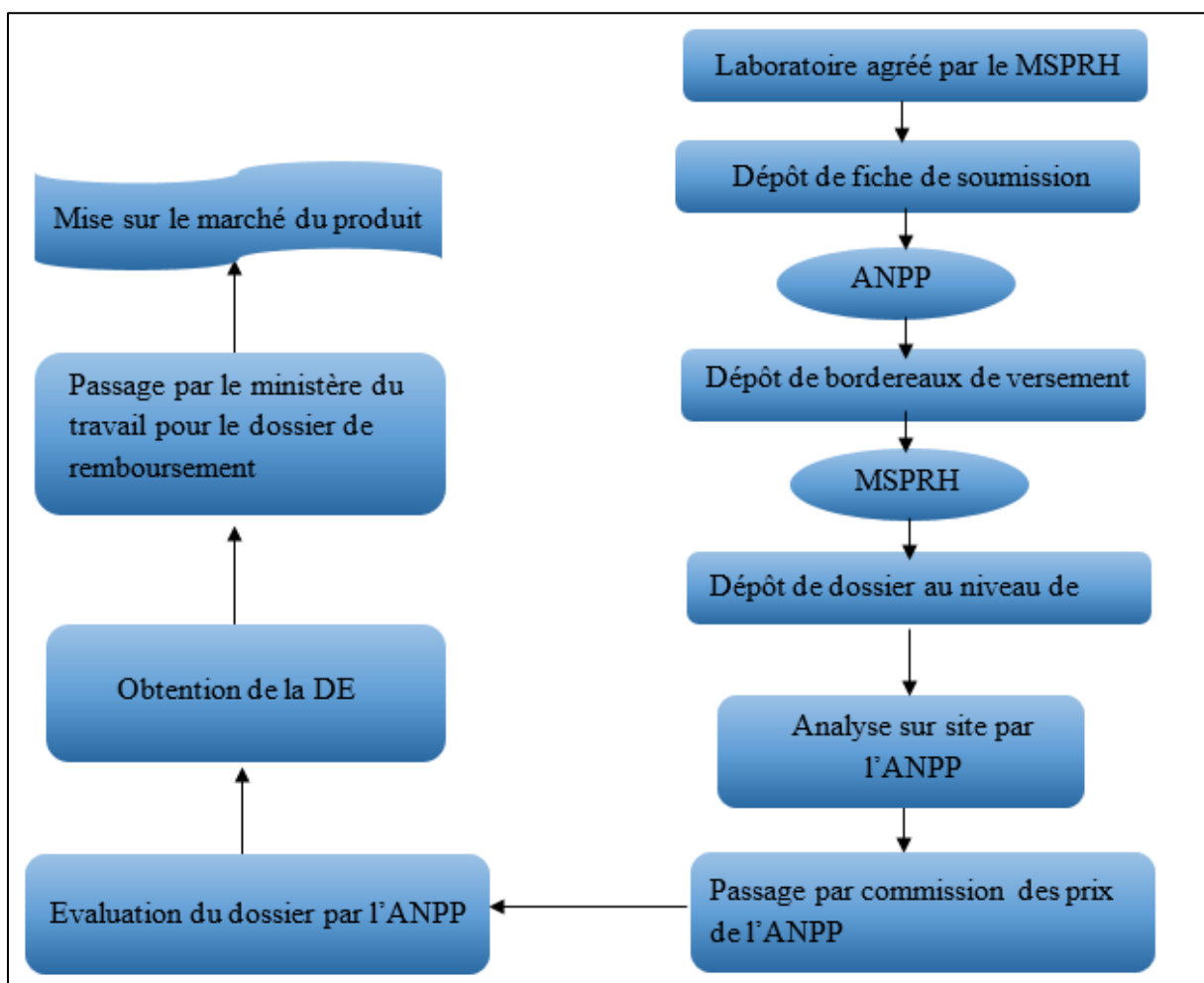


Figure 8: schéma récapitulatif de la procédure d'enregistrement en Algérie.

1.3 La composition du dossier d'enregistrement

Dans cette partie on va juste détailler le module 1 qui comporte les informations administratives suivantes :

➤ **Le module 1 : informations administratives**

• **Formulaire A**

Ce document doit contenir les informations suivantes :

- ✓ Sur le demandeur
- ✓ Renseignement sur le fabricant
- ✓ Renseignement sur le produit
- ✓ Indications cliniques
- ✓ Posologie
- ✓ Mode d'administration
- ✓ Contre-indications
- ✓ Précautions, mises en garde
- ✓ Mises en garde spéciales
- ✓ Précautions d'emploi
- ✓ Grossesse et allaitement/fertilité
- ✓ Grossesse
- ✓ Allaitement
- ✓ Fertilité
- ✓ Pays d'origine du produit :
- ✓ Homologation dans d'autres pays
- ✓ Conditionnement :
- ✓ Classification (vital, essentiel, non essentiel)
- ✓ Trois annexes qui résument :
 - ANNEXE I : statut administratif du produit
 - ANNEXE II : aspect et composition du produit
 - ANNEXE III : procédure de fabrication et de contrôle

• **Note d'intérêt économique et thérapeutique**

Ce document doit contenir les informations suivantes :

- ✓ Nom du produit
- ✓ Dénomination commune internationale

- ✓ Présentation et dosage
- ✓ Conditions de délivrance
- ✓ Classification (Selon le pays d'origine)
- ✓ Indication
- ✓ Posologie et mode d'administration
- ✓ Caractéristiques du médicament pharmacologie
- ✓ Efficacité

- **RCP**

Résumé des caractéristiques du produit (Nom de produit, forme, dosage), c'est un document constitue les informations sur le produit qui sont résume dans trois annexes :

- ✓ Annexe I : résumé des caractéristiques du produit
- ✓ Annexe II : informations destinées au public
- ✓ Annexe III : étiquette

- **Attestation de non commercialisation des échantillons**

Attestation de non commercialisation des étuis à blanc utilisés pour l'enregistrement du produit concerné.

- Engagement des impuretés

Engagement à présenter les impuretés utilisées pour l'analyse du produit concerné lors de l'analyse sur site par l'ANPP.

- **Fiche de recevabilité**

Fiche qui contient les documents et les échantillons présentés au niveau de l'ANPP lors de l'enregistrement du produit concerné. (Voir annexe n° 08)

- **Attestation de correspondance des lots substance active et produit fini**

Attestation qui indique les numéros de lots de la substance active utilisés pour la fabrication des lots du produit fini.

- **Engagement à déposer le dossier avec les échantillons au niveau de l'ANPP (annexe Constantine)**

C'est un engagement de la partie analytique qui a été déjà accepté par l'ANPP.

- **Lettre des différents intervenants dans la fabrication du produit fini : c'est une attestation qui indique**

- Le nom de fabricant et le site de fabrication de la substance active

- Le nom de fabricant et le site de fabrication du produit fini
- Site de conditionnement du produit fini
- Le site de contrôle qualité du produit fini
- Le site de libération du produit fini
- **Engagement à finaliser les études de stabilité du produit fini**

Une fois le dossier déposé, le laboratoire va suivre la stabilité de ce produit jusqu'à deux ans, on remettant à chaque échéance les résultats de stabilité à l'ANPP.

- **Demande d'enregistrement d'un médicament à usage humain**

Pour chaque médicament une demande sera effectuée.

Chapitre IV

**Exemple d'un dossier d'enregistrement du
médicament CARDEX[®]**

(Carvédilol) 6.25 mg

1 Introduction

Le présent travail ayant pour objet, de préparer le dossier d'enregistrement d'un médicament afin d'assurer sa commercialisation sur le marché, après sa conformité par des autorités compétentes. Cette partie a été réalisée au niveau de laboratoire HUP.PHARMA à s'avoir, la direction technique, située dans la zone industrielle PALMA wilaya de Constantine, suite à un stage de 2 mois de (23.02.2020 au 23.04.2020).

Ce dossier d'enregistrement est constitué de trois modules :

- Le module 1 : contient tous les documents administratifs relatifs au produit et à l'entreprise, cette partie inclue les éléments suivants : Formulaire A, Note d'intérêt thérapeutique, maquettes, l'agrément, l'autorisation de certification, la demande, RCP, ainsi que différents courriers ;
- Le module 2 : contient le résumé des données des modules 3 ;
- Le module 3 : contient tous les documents qui expriment la qualité soit de la substance active, soit du produit fini.

Et nous détaillons ci-dessous quelques documents de ce dossier :

Tableau 6: Informations sur le produit.

Nom du produit	CARDEX
DCI	Carvédilol
Forme	Comprimé sécable
Dosage	6.25 mg

2 Présentation de la société HUP.PHARMA

Le laboratoire **HUP.PHARMA** a été fondée en octobre 2001 par Mr. Belhadj Mostefa Toufik, instaurée au sein de la zone industriel PALMA de wilaya de Constantine.

C'est une société Algérienne spécialisée dans la production, distribution et le développement des médicaments. HUPP appartient au groupe composé de plusieurs entreprises couvrant les différentes branches de l'industrie Pharmaceutique telle que l'élaboration de médicaments à usage humain, vétérinaire et la distribution.

Dans l'infrastructure, **HUP.PHARMA** constitué de trois bâtisses séparées dispose de 09 unités de production différentes formes pharmaceutiques étend sur une superficie globale de 10.000 m²

par ailleurs, elle dispose également des équipements correspond à la technologie internationale de haute performance pour sa production et d'un laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique.

L'objectif de la société est de développer, fabriquer et commercialiser des médicaments dotés d'une efficacité thérapeutique très haute, la gamme pharmaceutique HUP Pharma comprend pour le moment dix familles de produits dont les techniques de contrôle ont été validées par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), on cite :

- Les cardiovasculaires ;
- Infectiologie (antibiotique, antiviraux, antiparasitaire et antimycosique) ;
- Les gastroentérologique ;
- Les anti-inflammatoire (stéroïdiens et non stéroïdiens) ;
- Les antidiabétiques oraux ;
- Les antianémique et vitamines ;
- Neurologique ;
- Rhumatologique ;
- Urologique ;
- Antiallergique ;



Figure 9: l'industrie pharmaceutique HUP.PHARMA située à la zone industrielle PALMA Constantine.

3 Module 01 (Dossier administratif)

3.1 Formulaire A

Le formulaire A : contient les renseignements d'ordre administratif suivants :

a) Renseignement sur le demandeur et le fabricant

b) Renseignement sur le produit

- Dénomination commune internationale : CARDIVILOL
- Spécialité : CARDEX[®]
- Forme galénique : comprimé sécable
- Dosage : 6,25 mg

c) Indication clinique

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, en complément du traitement habituel de l'insuffisance cardiaque.

d) Posologie et voie administration

- Posologie

La posologie est adaptée à chaque patient. Le traitement est instauré par une dose initiale de 3,125 mg. Si cette première administration est bien tolérée, la posologie est augmentée progressivement sur au moins 6 semaines à 3,125 mg 2 fois par jour puis 6,25 mg 2 fois par jour puis 12,5 mg 2 fois par jour et enfin 25 mg 2 fois par jour. Chaque palier de dose dure au minimum 2 semaines. La posologie maximale habituellement recommandée est de 25 mg 2 fois par jour. Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription médicale.

- Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante d'eau. Le CARDEX[®] doit être pris au moment des repas, chaque jour à la même heure.

e) Contre-indication

Ne prenez jamais Cardex[®] comprimé sécable dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la substance active (carvédilol) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave.

- Si vous êtes asthmatique ou si vous avez un encombrement sévère des bronches et des poumons (bronchopneumopathie chronique obstructive) ou un rétrécissement des bronches (bronchospasme).
- Si votre cœur fonctionne très mal (insuffisance cardiaque sévère) malgré l'utilisation d'un traitement et que vous avez des gonflements (œdèmes), une présence anormale de liquide dans le ventre ou des difficultés à respirer. Dans ce cas, votre état peut nécessiter un traitement par voie veineuse.
- Si vous avez une défaillance grave du cœur (choc cardiogénique).
- Si vous avez des troubles de l'activité électrique du cœur pouvant entraîner un ralentissement des battements du cœur (bloc auriculo-ventriculaire du second et troisième degré, bloc sinoauriculaire, sauf si vous avez un pace-maker).
- Si votre cœur bat trop lentement.
- Si vous avez des troubles de la circulation sanguine au niveau des doigts (de type phénomène de Raynaud) ou dans les artères des jambes (artérite).
- Si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
- En même temps que certains médicaments :
 - La cimétidine (médicament utilisé pour traiter un ulcère de l'estomac ou de l'intestin),
 - Les antiarythmiques de la classe I (médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque).

f) Précaution et mise en garde

- Mises en garde spéciales

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvédilol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvédilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère, modérée et sévère.

La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par carvédilol, comme tout traitement bêtabloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par effet inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.

Le traitement est instauré par une première dose, suivie d'une posologie initiale faible puis progressivement croissante sous surveillance médicale spécialisée, particulièrement chez le sujet

âgé de plus de 65 ans et chez les patients présentant une pression artérielle systolique de base inférieure ou égale à 105 mm Hg (voir Précautions d'emploi).

Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez le coronarien (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

La prise de ce médicament est déconseillée avec les antagonistes calciques bépridil, diltiazem et vérapamil, et les antihypertenseurs centraux et au cours de l'allaitement.

- **Précautions d'emploi**

➤ Modalités de surveillance du traitement :

- Après la première administration : surveillance clinique toutes les heures pendant un minimum de 3 heures : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique (signes d'intolérance : vertiges, malaise...), électrocardiogramme au cours de la 3^{ème} heure de surveillance.
- Au cours de la première semaine de traitement : pouls, pression artérielle couchée et debout, électrocardiogramme, recherche de signes de décompensation.
- A chaque augmentation de dose : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique, électrocardiogramme si nécessaire.

➤ Une fois la dose efficace atteinte, une surveillance régulière de l'insuffisance cardiaque et de l'état hémodynamique doit être effectuée, ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale, si nécessaire. Si surviennent sous traitement au long cours :

- Une hypotension : réduire la dose de carvédilol à la posologie immédiatement inférieure, voire arrêter le traitement
- Une décompensation de l'insuffisance cardiaque, adapter les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque, et éventuellement réduire également la dose de carvédilol voire interrompre le traitement si nécessaire.

g) Grossesse et allaitement

- **Grossesse**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet,

à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie, mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus. Les bêta-bloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui peut résulter en une mort fœtale intra-utérine ainsi qu'en un accouchement immature et prématuré.

En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

- **Allaitement**

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait.

Des études chez l'animal ont démontré que le carvédilol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, cependant il n'a pas été déterminé si le carvédilol est excrété dans le lait humain.

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

h) Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme il est de règle pour tous les médicaments modifiant la pression artérielle, on doit prévenir les patients de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines, s'ils présentent des étourdissements ou symptômes analogues sous traitement. Ceci s'applique particulièrement au début du traitement ou lorsque celui-ci est modifié ou encore en cas d'association avec l'alcool.

- i) Pays d'origine du produit : Algérie**
- j) Homologation dans autres pays : non appliquée**
- k) Conditionnement : boîte de 30 comprimé sécable, chaque étui contient 2 blisters, une notice.**
- l) Classification (vital, essentiel, non essentiel) : essentiel.**

Et ainsi que trois annexes :

➤ **ANNEXE I : STATUT ADMINISTRATIF DU PRODUIT**

- **Aspect et composition du produit**

- **Nom du produit : CARDEX[®]**
- **Nom du demandeur : /**
- **Forme pharmaceutique et aspect : Comprimé sécable rond de couleur blanche.**
-

- **Autorisation de mise sur le marché du pays d'origine** (Copie du certificat d'autorisation de mise sur le marché des autorités compétentes datant au moins d'une année par rapport à la date du dépôt du dossier de demande d'enregistrement).

- Nombre d'exemplaires des étiquettes : 10
- Nombre d'exemplaires de notice du produit : 10
- Nombre d'exemplaires d'emballage du produit : 10

- **Autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays** (Copie du certificat d'autorisation de mise sur le marché des autorités compétentes datant de moins d'une année par rapport à la date du dépôt du dossier de demande d'enregistrement).

- Nombre d'exemplaires des étiquettes : 05
- Nombre d'exemplaires de notice du produit : 05
- Nombre d'exemplaires d'emballage du produit : 05

- **Pour chaque pays dans lequel le produit est fabriqué** (Joindre un certificat délivré par l'autorité compétente au maximum un an avant la date de la présente demande conformément au système de l'organisation mondiale de la santé de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international).

- **Echantillons :**

Joindre 10 échantillons dans l'emballage proposé à la commercialisation pour chaque forme et dosage.

- **Texte des notices d'utilisation du produit selon les rubriques suivantes :**

- **Composition du produit :**

Chaque comprimé sécable contient :

- Substance active :

6.25 mg CARVEDILOL

- Excipients :

Lactose monohydrate, Saccharose ; Microcristalline cellulose ; crospovidone ; povidone; Silice colloïdal anhydre (AEROSIL 200) ; Stéarate de magnésium.

- Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté, Saccharose.

- **Indications cliniques**

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, en complément du traitement habituel de l'insuffisance cardiaque.

- **Posologie et voie d'administration**

- Posologie

La posologie est adaptée à chaque patient. Le traitement est instauré par une dose initiale de 3,125 mg. Si cette première administration est bien tolérée, la posologie est augmentée progressivement sur au moins 6 semaines à 3,125 mg 2 fois par jour puis 6,25 mg 2 fois par jour puis 12,5 mg 2 fois par jour et enfin 25 mg 2 fois par jour. Chaque palier de dose dure au minimum 2 semaines. La posologie maximale habituellement recommandée est de 25 mg 2 fois par jour. Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription médicale.

- Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante d'eau. Le CARDEX[®] doit être pris au moment des repas, chaque jour à la même heure.

- **Contre-indication**

Ne prenez jamais Cardex[®] comprimé sécable dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la substance active (carvédilol) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave.
- Si vous êtes asthmatique ou si vous avez un encombrement sévère des bronches et des poumons (bronchopneumopathie chronique obstructive) ou un rétrécissement des bronches (bronchospasme).
- Si votre cœur fonctionne très mal (insuffisance cardiaque sévère) malgré l'utilisation d'un traitement et que vous avez des gonflements (œdèmes), une présence anormale de liquide dans le ventre ou des difficultés à respirer. Dans ce cas, votre état peut nécessiter un traitement par voie veineuse.
- Si vous avez une défaillance grave du cœur (choc cardiogénique).
- Si vous avez des troubles de l'activité électrique du cœur pouvant entraîner un ralentissement des battements du cœur (bloc auriculo-ventriculaire du second et troisième degré, bloc sinoauriculaire, sauf si vous avez un pace-maker).
- Si votre cœur bat trop lentement.
- Si vous avez des troubles de la circulation sanguine au niveau des doigts (de type phénomène de Raynaud) ou dans les artères des jambes (artérite).
- Si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
- En même temps que certains médicaments :
 - La cimétidine (médicament utilisé pour traiter un ulcère de l'estomac ou de l'intestin),
 - Les antiarythmiques de la classe I (médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Conditions de conservation :

- A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

➤ **ANNEXE II : ASPECT ET COMPOSITION DU PRODUIT**

- **Nom du produit et la forme pharmaceutique :** CARDEX® 6.25mg, Comprimé sécable rond de couleur blanche.

a) Principes actif (D.C.I OMS, ou autres pharmacopées): CARVEDILOL Formule du principe actif: (2RS) -1-(9H-Carbazol-4-yloxy) -3-[[2-(2-methoxyphenoxy) ethyl] amino] propan 2-ol Numéro CAS: [72956-09-3] CARDEX Chaque comprimé contient 6.25mg de CARVEDILOL.

b) Excipient: Quantité et dose centésimale et raison d'inclusion:

Tableau 7: liste des excipients.

Nom des ingrédients	Norme de qualité de référence
Lactose monohydraté	PH.EUR
Saccharose	PH.EUR
Microcristalline cellulose	PH.EUR
Crospovidone	PH.EUR
Providone k30	PH. EUR
Silice colloïdal anhydre (AEROSIL 200)	PH.EUR
Stéarate de magnésium	PH.EUR

- **Spécification des matériaux de conditionnement en contact direct avec le médicament :** Boite de 30 Comprimés sécables, 2 blisters de 15 conditionnés dans 1 étui avec une notice par boîte. Mention des substances susceptibles d'engendrer une dépendance et figurant dans l'une quelconque des listes de substances psychotropes et de stupéfiants établies par l'organisation des Nations Unies : Néant.

➤ **ANNEXE III : PROCEDURE DE FABRICATION ET DE CONTROLE**

- **Nom du produit et la forme pharmaceutique :** CARDEX® 6.25mg, Comprimé sécable rond de couleur blanche.

Le détail de cette annexe est décrit dans le module 3.

3.2 Note d'intérêt économique et thérapeutique

a) Le nom du produit avec la DCI : CARDEX[®] 6.25mg exprimé en Carvédilol.

b) Présentation et dosage

Boite de 30 Comprimés sécables. Chaque étui contient 2 blisters de 15 comprimés sécables et une notice.

c) Conditions de délivrance : Liste I

Médicament soumis à prescription médicale.

d) Classification (Selon le pays d'origine) : alpha et beta-bloquant

➤ Code ATC : C07AG02 (C : système cardio-vasculaire).

e) Indications

(Voir formulaire A).

f) Posologie et mode d'administration

(Voir formulaire A).

g) Caractéristiques du médicament

- **Pharmacologie**

Le carvédilol se caractérise par une composante bêta-bloquante et une composante alpha-bloquante. Il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque mais a comme le propranolol un effet stabilisant de membrane. Le carvédilol est un mélange racémique de deux stéréo-isomères. Le carvédilol possède expérimentalement des propriétés antioxydantes. La signification clinique de cette propriété dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'est pas établie.

Les études pharmacodynamiques dans l'insuffisance cardiaque congestive, ont montré une diminution des prés et post-charges ventriculaires, une augmentation de la fraction d'éjection, et une diminution de la taille du ventricule gauche. Dans un programme d'études cliniques menées dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes II et III-NYHA) avec fonction systolique ventriculaire réduite (fraction d'éjection ≤ 35 %), d'étiologie ischémique ou non ischémique, le carvédilol associé au traitement conventionnel comportant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et éventuellement digitaliques, a entraîné par rapport au placebo, selon les résultats présentés après 6 mois de traitement:

- Une réduction de la mortalité toutes causes de 50 % à 6 mois, ce qui correspond à 45 décès évités pour 1000 patients traités pendant 6 mois.

A noter que la majorité des décès étaient d'origine cardiovasculaire et ont concerné pour un tiers d'entre eux les patients âgés de plus de 70 ans.

- Une diminution du nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

3.3 Résumé des caractéristiques du produit

3.3.1 ANNEXE I : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

3.3.1.1 Les caractéristiques du produit

a) Dénomination du médicament : CARDEX[®] 6.25 mg (Carvédilol).

b) Composition qualitative : Chaque comprimé sécable contient :

- Substance active : 6,25 mg CARVEDILOL
- Excipients : Lactose monohydrate, Saccharose ; Microcristalline cellulose ; crospovidone ; povidone; Silice colloïdal anhydre (AEROSIL 200) ; Stéarate de magnésium.
- Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté, Saccharose.

c) Forme pharmaceutique : Comprimé sécable rond de couleur blanche.

d) Données cliniques

- **Indications thérapeutique :(Voir formulaire A)**
- **Posologie et mode d'administration : (Voir formulaire A)**
- **Contre –indications : (Voir formulaire A).**
- **Mise en garde spéciales et précautions d'emploi : (Voir formulaire A).**
- **Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions médicaments entraînant une bradycardie :**
- **La bradycardie peut être induite par l'administration concomitante de plusieurs médicaments notamment :**
 - Des antis arythmiques de classe IA (inhibiteurs de canaux sodiques) ;
 - Des antis arythmiques de classe II (bétabloquants) ;
 - Des antis arythmiques de classe III (inhibiteurs de canaux potassiques) ;
 - Des inhibiteurs de canaux calciques, des digitaliques, de la pilocarpine, et des anticholinestérasiques.
- **Associations contre indiquées**
 - Cimétidine
 - Anti arythmiques de la classe I: cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidinéméxilétine, propafénone, quinidine(sauflidocaine).

➤ **Associations déconseillées**

- Antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil et bépridil
- Antihypertenseurs centraux : clonidine, méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine
- Fingolimod

➤ **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

- Amiodarone
- Anesthésiques volatils halogénés
- Anticholinestérasiques: galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium.
- Insuline, sulfamides hypoglycémisants, glinides, gliptines.
- Médicaments donnant des torsades de pointes: : (amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron IV, droperidol, erythromycine IV, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, lumefantrine, methadone, mizolastine, moxifloxacin , pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine IV, zuclopenthixol) (avec le disopyramide, l'hydroquinidine et la quinidine voir aussi Associations contre-indiquées, et avec le bépridil voir aussi associations déconseillées).
- Rifampicine

➤ **Associations à prendre en compte**

- Dihydropyridines
- Digitaliques
- Lidocaïne
- AINS
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques
- Ciclosporine
- Dépléteurs des catécholamines
- Pilocarpine
- Dérivés nitrés et apparentés
- Fluoxétine et Paroxétine

- **Grossesse et allaitement : (Voir formulaire A)**
- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : (Voir formulaire A)**
- **Effets indésirables : Les effets indésirables sont listés conformément aux classes de systèmes d'organes Med DRA et aux catégories de fréquences (CIOMS III) :**
 - Très fréquent $\geq 1/10$
 - Fréquent $\geq 1/100$ et $<1/10$
 - Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $<1/100$
 - Rare $\geq 1/10000$ et $<1/1000$
 - Très rare $<1/10000$

Le tableau 1 ci-dessous résume les effets indésirables qui ont été rapportés en association avec carvédilol dans les essais cliniques pivots pour les indications suivantes : insuffisance cardiaque chronique, dysfonctionnement ventriculaire gauche faisant suite à un infarctus aigu du myocarde, hypertension et prise en charge au long terme de la maladie cardiaque coronarienne.

Tableau 8: Réaction indésirable rapportées dans les essais cliniques.

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Rare
	Leucopénie	Très rare
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	Très fréquent
	Bradycardie	Fréquent
	Hypervolémie	Fréquent
	Rétention hydrique	Fréquent
	Bloc auriculo-ventriculaire	Peu fréquent
	Angor	Peu fréquent
Affections oculaires	Anomalies de la vision	Fréquent
	Diminution de la sécrétion lacrymale (sécheresse oculaire)	Fréquent
	Irritation oculaire	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Vomissement	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (fatigue)	Très fréquent
	Cedème	Fréquent
	Douleur	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et GGT)	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réaction allergique)	Très rare
Infections et infestations	Pneumonie	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Fréquent
	Hypercholestérolémie	Fréquent
	Dysrégulation glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie) chez des patients ayant un diabète pré-existant	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs aux extrémités	Fréquent
Affections du système nerveux	Etourdissements	Très fréquent
	Céphalées	Très fréquent
	Malaise	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections psychiatriques	Dépression, humeur dépressive	Fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente	Fréquent
	Troubles de la miction	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
	Œdème pulmonaire	Fréquent
	Asthme chez des patients prédisposés	Fréquent
	Congestion nasale	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanées (exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées à type de lichen plan et de psoriasis)	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Très fréquent
	Hypotension orthostatique,	Fréquent
	Perturbations de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, exacerbation de la claudication intermittente et du phénomène de Raynaud)	Fréquent

- **Surdosage**

➤ Symptômes et signes :

En cas de surdosage peuvent survenir : hypotension sévère, bradycardie, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique et arrêt cardiaque. Des problèmes respiratoires, bronchospasmes, vomissements, troubles de la conscience et convulsions généralisées peuvent également être observés.

➤ **Traitement :**

En plus des procédures générales, les paramètres vitaux doivent être surveillés et corrigés par des soins intensifs, si nécessaire :

➤ L'atropine sera utilisée en cas de bradycardie, importante, alors que pour assister la fonction ventriculaire, du glucagon par voie intraveineuse ou des sympathomimétiques (dobutamine, isoprénaline) sont recommandés. Si un effet inotrope positif est requis, les inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) devront être envisagés. Si le profil d'intoxication est dominé par la vasodilatation périphérique, la norfénéphrine ou la noradrénaline doivent être administrées avec surveillance continue de l'état circulatoire.

➤ En cas de bradycardie résistante au médicament, l'implantation d'un stimulateur cardiaque est nécessaire.

➤ En cas de bronchospasme, des bêta-sympathomimétiques (en aérosol ou, en IV) doivent être donnés ou de l'aminophylline peut être administrée en injection intraveineuse lente ou en perfusion. En cas de convulsion, une lente injection IV de diazépam ou de clonazépam est recommandée.

➤ En cas d'intoxication sévère avec symptômes de choc, le traitement de soutien avec antidotes doit être poursuivi suffisamment longtemps, c'est à dire jusqu'au rétablissement du patient, car la demi-vie d'élimination du carvédilol étant assez longue, la redistribution du médicament depuis les compartiments profonds est possible.

3.3.1.2 Propriétés pharmacologiques

a) Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : ALPHA ET BETA-BLOQUANT.

Code ATC : C07AG02 (C : système cardio-vasculaire).

Le carvédilol se caractérise par une composante bêta-bloquante et une composante alpha-bloquante.

Il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque mais a comme le propranolol un effet stabilisant de membrane.

Le carvédilol est un mélange racémique de deux stéréo-isomères.

Le carvédilol possède expérimentalement des propriétés antioxydantes.

La signification clinique de cette propriété dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'est pas établie.

Les études pharmacodynamiques dans l'insuffisance cardiaque congestive, ont montré une diminution des pré-et post-charges ventriculaires, une augmentation de la fraction d'éjection, et une diminution de la taille du ventricule gauche.

Dans un programme d'études cliniques menées dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes II et III-NYHA) avec fonction systolique ventriculaire réduite (fraction d'éjection $\leq 35\%$), d'étiologie ischémique ou non ischémique, le carvédilol associé au traitement conventionnel comportant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et éventuellement digitaliques, a entraîné par rapport au placebo, selon les résultats présentés après 6 mois de traitement:

- Une réduction de la mortalité toutes causes de 50 % à 6 mois, ce qui correspond à 45 décès évités pour 1000 patients traités pendant 6 mois. A noter que la majorité des décès étaient d'origine cardio-vasculaire et ont concerné pour un tiers d'entre eux les patients âgés de plus de 70 ans;
- Une diminution du nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

b) Propriétés pharmacocinétiques

- Caractéristiques générales

La biodisponibilité absolue du carvédilol chez l'homme est d'environ 25 %.

La concentration maximale est observée environ 1,5 heure après administration orale.

Il existe une relation linéaire entre la dose et la concentration sérique.

La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité ou la concentration sérique maximale, bien que le temps nécessaire pour atteindre cette dernière soit allongé.

Le carvédilol est fortement lipophile, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution varie de 1,5 à 2 l/kg.

Dans toutes les espèces animales étudiées comme chez l'homme, le carvédilol subit un métabolisme très important aboutissant à un grand nombre de métabolites, éliminés principalement par la bile.

La glucuroconjugaison constitue l'une des réactions principales. La déméthylation et l'hydroxylation du groupement phénolique produisent trois métabolites actifs inhibiteurs des bêta-récepteurs. Comparés au carvédilol, les trois métabolites actifs possèdent une faible activité vasodilatatrice.

Leurs concentrations chez l'homme sont environ 10 fois plus faibles que celle de la substance mère.

La demi-vie d'élimination du carvédilol est de 6 à 10 heures. L'élimination est principalement biliaire. Les fèces constituent la principale voie d'excrétion, une faible proportion étant également éliminée par le rein sous forme de métabolites divers.

➤ **Caractéristiques chez les patients**

La pharmacocinétique du carvédilol varie en fonction de l'âge du patient ; les concentrations plasmatiques sont augmentées d'environ 50 % au-dessus de 65 ans, par rapport au sujet plus jeune

La biodisponibilité du carvédilol est quatre fois plus importante et les concentrations plasmatiques maximales cinq fois plus élevées et l'exposition au carvédilol (aire sous la courbe) augmentée de 6 à 8 fois en cas de cirrhose hépatique.

c) Données pharmaceutiques

- Liste des excipients

Lactose monohydraté, Saccharose, Microcristalline cellulose ; crospovidone ; povidone k30 ; Silice colloïdale anhydre (AEROSIL 200) ; Stéarate de magnésium.

➤ Excipient à effet notoire : lactose monohydraté et saccharose.

- Incompatibilités : /

- Durée de conservation : 24 mois

- Précautions particulières de conservation

- A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte.
- Ne pas laisser à la portée des enfants

- **Nature et contenu de l'emballage extérieur : Boite 30 comprimés sécables.**
- **Précautions particulières d'élimination et de manipulation : /**
- **Conditions de délivrance : Liste I**
- **Présentation : /**

3.3.2 ANNEXE II : INFORMATIONS DESTINEES AU PUBLIC

a) Indications thérapeutiques

(Voir formulaire A).

b) Contre-indications

(Voir formulaire A).

c) Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Voir formulaire A).

d) Posologie et mode d'emploi

(Voir formulaire A).

e) Grossesse et allaitement

(Voir formulaire A).

f) Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne pas conduire de véhicules ni utiliser des machines en cas de fatigue, d'étourdissements ou symptômes analogues sous traitement par carvédilol. Il convient d'être particulièrement attentif en début de traitement, en cas de modification de posologie et/ou d'absorption d'alcool.

g) Effets indésirables

Comme tous les médicaments, Cardex comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence

h) Très fréquent (touche plus d'un patient sur 10) :

- Etourdissement, maux de tête.
- Insuffisance cardiaque
- Diminution de la tension artérielle
- Fatigue

➤ **Fréquent (touche 1 à 10 patients sur 100) :**

- Bronchite, pneumonie, infection du nez et de la gorge, infection urinaire
- Diminution du nombre de globule rouge dans le sang
- Prise de poids, augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation ou diminution du taux de glucose dans le sang chez les patients diabétiques
- Dépression, trouble de l'humeur
- Modification de la vision, diminution du liquide lacrymal (yeux secs), irritation des yeux
- Diminution du rythme cardiaque, gonflement de certaines parties du corps, quantité d'eau trop importante dans le corps (rétention hydrique)
- Sensation de vertige en position debout, perturbations de la circulation périphériques (extrémités froides, troubles vasculaires périphériques, augmentation des crampes douloureuses, phénomène de Raynaud)
- Difficultés respiratoires, asthme
- Nausées, diarrhée, vomissements, ballonnements, douleurs abdominales
- Extrémités douloureuses
- Insuffisance rénale et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant un trouble de la circulation sanguine et/ou une insuffisance rénale sous-jacente.
- Œdème, douleur.

➤ **Peu fréquent (touche 1 à 10 patients sur 1000) :**

- Trouble du sommeil.
- Sensation vertigineuse, perte de conscience brutale, sensations anormales de picotements ou de fourmillements dans certaines parties du corps
- Troubles de la conduction cardiaque, angine de poitrine
- Réactions cutanées (tel que rougeur, inflammation de la peau, urticaire, démangeaisons, lésions cutanées type psoriasis ou lichen), chute des cheveux
- Troubles de l'érection.

➤ **Rare (touche 1 à 10 patients sur 10 000) :**

- Diminution du taux de plaquettes dans le sang
 - Nez bouché
 - Troubles de la miction
- **Très rare (touche moins d'un patient sur 10 000) :**
- Diminution du taux de globule blanc dans le sang
 - Réaction allergique
 - Augmentation des enzymes hépatiques
 - Incontinence urinaire chez les femmes
 - Réactions cutanées sévères (par exemples : érythème polymorphe, syndrome de Stevens –Johnson, syndrome de Lyell).
 - Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

i) Conditions de délivrance

Liste I

j) Durée de stabilité

24 mois.

k) Précautions particulières de conservation

- A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

3.3.3 ANNEXE III : ETIQUETTE

a) Dénomination du médicament

- CARDEX 6.25 mg.
- DCI : CARVEDILOL.

b) Composition qualitative

- Principe actif : CARVEDILOL
- Excipients : Lactose monohydrate, Saccharose; Microcristalline cellulose ; crospovidone ; povidone; Silice colloïdal anhydre (AEROSIL 200) ; Stéarate de magnésium.

- Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté, Saccharose.

c) Composition quantitative

- Pour un comprimé sécable :
 - Principe actif : 6.25 mg Carvédilol,
 - Excipient : /

d) Forme pharmaceutique

Comprimé sécable.

e) Nature des excipients ayant un effet notoire

Lactose monohydraté et saccharose.

f) Indications thérapeutique

(Voir Notice).

g) Mode et voie d'administration

Voie orale. (Ne pas laisser à la portée de l'enfant)

h) Mise en garde spéciale et précautions particulières d'emploi

(Voir Notice).

i) Précautions particulières de conservation

- A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte
- Ne pas laisser à la portée des enfants

j) Précautions particulières d'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits : /

k) Nom et adresse du titulaire de la décision

SARL HUP.P. PHARMA (Siege social, Site de production).

l) Produit autorisé n°:/

m) Conditions de délivrance et de prescription : Liste I

n) Numéro de lot de fabrication : /

o) Date limite d'utilisation : (Voir RCP).

4 Module 02 (Résumé du dossier technique)

4.1 Introduction

- Le nom du produit : CARDEX[®] 6.25mg.
- La DCI: CARVEDILOL.
- Classe thérapeutique : ALPHA ET BETA-BLOQUANT.

4.2 Indication thérapeutique

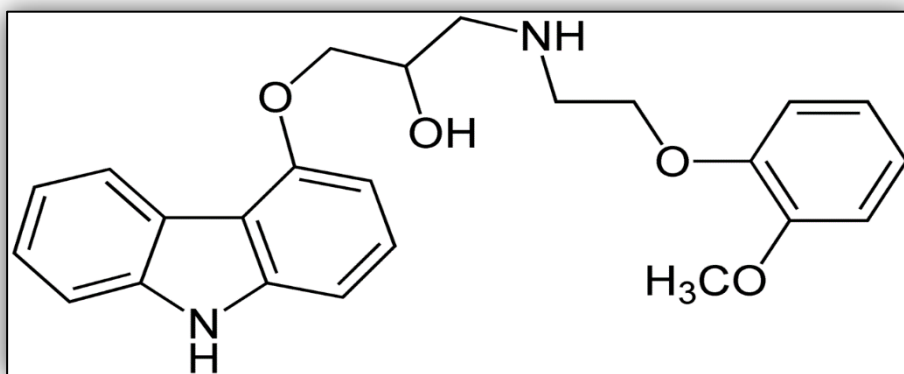
(Voir formulaire A du Module I)

4.3 2.3. S. SUBSTANCE ACTIVE

4.3.1 2.3. S.1.informations générales

4.3.1.1 2.3. S.1.1. NOMENCLATURE

- Nom (DCI): Carvédilol
- Nom critique: (2RS) -1-(9H-Carbazol-4-yloxy) -3-[[2-(2-methoxyphenoxy) ethyl] amino] propan 2-ol
- Numéro CAS: [72956-09-3]
- Classe thérapeutique: Antihypertenseur



4.3.1.2 2.3. S.1.2. STRUCTURE

Figure 10: la structure chimique de Carvédilol.

Formule de la molécule : C₂₄H₂₆ N₂O₄

Poids moléculaire : 406.5 g/mol

4.3.1.3 2.3. S.1.3. PROPRIETES GENERALES

- **La forme :** Poudre cristalline blanche ou presque blanche

- **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthylène chloride, légèrement soluble dans l'éthanol (96%), il est pratiquement insoluble dans les acides dilués.

4.3.2 2.3. S.2. FABRICATION

4.3.2.1 2.3. S.2.1 Fabricant (s)

Cette section renferme des informations sur le (s) fabricant (s) (nom de fabricant, no de l'unité de fabrication et son adresse...).

Pour les différentes parties de la fabrication, se référer à la partie 3.2.S.2 du DMF de la substance active.

Drug master file :

Un DMF (ou dossier confidentiel de substance active à usage pharmaceutique) est un dossier confidentiel déposé directement par un fabricant ou par son représentant officiel auprès des autorités, en support d'une demande d'AMM.

4.4 2.3. P. Produit fini

4.4.1 2.3. P.1 Description et Composition du produit fini

Le médicament CARDEX[®] 6.25 mg (Carvédilol) est un comprimé sécable rond de couleur blanche. Le produit est conditionné dans un blister PVC Opaque + Aluminium de 15 comprimés sécables de chaque étui contient 2 blisters et une notice.

➤ **Composition qualitative :**

La composition qualitative de CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de 6.25 mg est mentionnée dans le tableau ci-dessous contenant les ingrédients ajoutés :

Tableau 9: Liste des composants.

Nom des ingrédients	Norme de qualité de référence
Carvédilol	PH.EUR
lactose monohydrate	PH.EUR
Saccharose	PH.EUR
Microcristalline cellulose PH102	PH.EUR
Crospovidone	PH.EUR
Povidone K30	PH.EUR
AEROSIL	PH.EUR
Stéarate de Magnésium	PH.EUR

4.4.2 2.3. P.2 Développement pharmaceutique

Se référer à la partie 3.2. P.2 du module 3.

4.4.3 2.3. P.3 Fabrication

a) 2.3. P.3.1 Fabricant

Mentionnée les coordonnées du fabricant.

b) 2.3. P.3.2 Formule du lot

Cette section renferme la taille du lot utilisée dans la fabrication de CARDEX[®] (Carvédilol).

c) 2.3. P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles du process

Le processus de fabrication de CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de 6.25 mg est décrit dans la section 3.2. P.2.3 du module 3.

d) 2.3. P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

Il faut présenter les essais de contrôle (avec des justificatifs et des données expérimentales) effectués au cours des étapes critiques et intermédiaires du procédé, qui ont été identifiées en 3.2.P.3.5 en précisant les critères d'acceptation.

e) 2.3. P.3.5. Validation du process de fabrication et/ ou évaluation

Le demandeur doit fournir un protocole sur 3 lots industriels décrivant les étapes critiques, l'équipement et les paramètres du procédé qui peuvent affecter la qualité du produit. Il doit définir les paramètres à surveiller, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation.

4.4.4 2.3. P.4. Contrôle des excipients

4.4.4.1 2.3. P.4.1. Spécifications & Méthodes analytiques

Le demandeur est tenu de définir les spécifications de chaque excipient, d'indiquer les références à la pharmacopée (européenne, d'un Etat membre, des Etats-Unis ou internationales ou du Japon) et de joindre le certificat d'analyse du fabricant du produit fini. Pour les excipients non décrits par les pharmacopées sus-citées, il faut indiquer leur spécification et joindre les certificats d'analyses du fournisseur de l'excipient ainsi que de fournir les procédures analytiques utilisées pour le contrôle des excipients.

4.4.4.2 2.3. P.4.2. Validation des procédures analytiques

Le demandeur doit fournir, si applicable, les validations analytiques (avec les données et résultats expérimentaux) des procédures de contrôle des excipients.

Les spécifications et les méthodes d'analyses suivies pour l'analyse des excipients utilisés dans la fabrication de CARDEX[®] sont selon la PH. EUR pour cela la validation de ces méthodes n'est pas nécessaire.

4.4.4.3 2.3. P.4.3. Justification des spécifications

Il faut justifier le cas échéant, les spécifications proposées pour le contrôle des excipients

Les justifications des spécifications des excipients utilisés dans la fabrication de CARDEX sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10: La justification des spécifications des excipients utilisés dans la fabrication de

N°	Ingrédient	Référence	justification
1	Lactose monohydrate	PH.EUR	Les spécifications et les procédures d'analyse standards adoptées sont selon la PH. EUR et sont les mêmes utilisées lors de l'analyse.
2	Saccharose	PH.EUR	
3	Microcristalline cellulose PH102	PH.EUR	
4	Crospovidone	PH.EUR	
5	Povidone K30	PH.EUR	
6	AEROSIL	PH.EUR	
7	Stéarate de Magnésium	PH.EUR	

CARDEX..

4.4.4.4 2.3. P.4.4. Nouveaux excipients

Pas de nouveaux excipients utilisés dans la fabrication du CARDEX.

4.4.5 2.3. P.5. Contrôle du produit fini

Il faut indiquer les références à la pharmacopée ou décrire les procédures analytiques utilisées pour le contrôle du produit fini

4.4.5.1 2.3. P.5.1. Validation des méthodes analytiques

Le demandeur est tenu de fournir les validations analytiques des procédures de contrôle du produit fini avec les résultats. Ces rapports doivent comprendre une description détaillée du protocole de validation utilisé, les données analytiques pour chacun des paramètres de validation et une discussion des résultats.

4.4.5.2 2.3. P.5.2. Analyse des lots de validation

Le demandeur est tenu de présenter une description du lot de l'échantillon fourni (numéro, taille, date et lieu de fabrication) ainsi que les résultats des analyses effectuées.

4.4.5.3 2.3. P.5.3. Caractérisation des impuretés

Les informations relatives aux impuretés doivent être documentées si cela n'a pas été décrit à la section 3.2.S.3.2 Impuretés ou si les données sont nécessaires pour évaluer la sécurité du produit. Les produits de dégradation doivent être caractérisés de point de vue analytique (profils chromatographiques résultant d'une étude de dégradation forcée par exemple).

4.4.5.4 2.3. P.5.4. Justification des spécifications

Le demandeur doit justifier les spécifications proposées pour le contrôle du produit fini.

4.4.6 2.3. P.6. Standards de Référence

Le demandeur est tenu d'indiquer les standards ou matières de références (substances actives et impuretés) utilisés pour le contrôle du produit fini et fournir les bulletins d'analyse correspondants dans le cas où le standard fait l'objet d'une monographie interne.

4.4.7 2.3. P.7. Conditionnement du produit fini

- Conditionnement primaire: Comprimé sécable de couleur blanche conditionnée dans un blister PVC Opaque + Aluminium
- Conditionnement secondaire : 2 blisters et une notice dans un étui.

4.4.8 2.3. P.8. Stabilité

- Les études de stabilité effectuées sur ce conditionnement n'ont montré aucun effet défavorable sur les caractéristiques du produit.
- Les résultats des études de stabilité des lots de validation sont présentés dans la section 3.2. P.8.

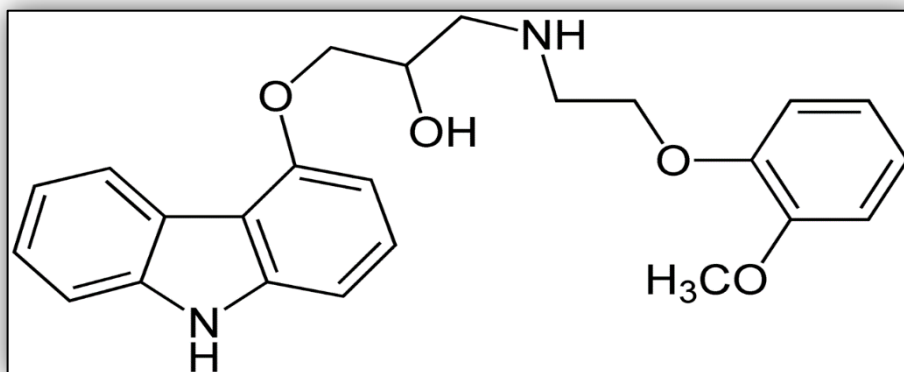
5 Module 3 (Qualité)

5.1 3.2.S. SUBSTANCE ACTIVE

5.1.1 3. S.1.informations générales

5.1.1.1 3.2. S.1.1. NOMENCLATURE

- Nom (DCI): Carvédilol
- Nom critique: (2RS) -1-(9H-Carbazol-4-yloxy) -3-[[2-(2-methoxyphenoxy) ethyl] amino] propan 2-ol
- Numéro CAS: [72956-09-3]
- Classe thérapeutique: Antihypertenseur



5.1.1.2 3.2 S.1.2. STRUCTURE

Formule de la molécule : C₂₄H₂₆ N₂O₄

Poids moléculaire : 406.5 g/mol

5.1.1.3 3.2. S.1.3. PROPRIETES GENERALES

- **La forme :** Poudre cristalline blanche ou presque blanche

- **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthylène chloride, légèrement soluble dans l'éthanol (96%), il est pratiquement insoluble dans les acides dilués.

5.1.2 3.2. S.2. FABRICATION

5.1.2.1 3.2. S.2.1 Fabricant (s)

Cette section renferme des informations sur le (s) fabricant (s) (nom de fabricant, no de l'unité de fabrication et son adresse...).

Pour les différentes parties de la fabrication, se référer à la partie 3.2.S.2 du DMF de la substance active.

Drug master file :

Un DMF (ou dossier confidentiel de substance active à usage pharmaceutique) est un dossier confidentiel déposé directement par un fabricant ou par son représentant officiel auprès des autorités, en support d'une demande d'AMM.

5.2 3.2. P. PRODUIT FINI

5.2.1 3.2. P.1.Description et composition du produit fini

Le médicament CARDEX[®] 6.25 mg (Carvédilol) est un comprimé sécable rond de couleur blanche. Le produit est conditionné dans un blister PVC+ Aluminium de 15 comprimés sécables de chaque étui contient 2 blisters et une notice.

➤ **Composition qualitative :**

La composition qualitative de CADEX[®] (carvédilol) comprimé sécable de 6.25 mg est mentionnée dans le tableau ci-dessous contenant le rôle pharmaceutique des ingrédients ajoutés : (voir tableaux 09).

5.2.2 3.2. P.2. Développement pharmaceutique

- Nom du produit : Cardex[®]

- Dosage : 6.25 mg
- Description du produit fini : comprimé sécable rond de couleur blanche.
- Description du conditionnement : le produit est conditionné dans un blister PVC opaque + Aluminium de 15 comprimés sécables de chaque étui contient 2 blister et une notice.

5.2.2.1 3.2. P.2.1. Composition du produit fini

a) 3.2. P.2.1.1 Substance active

Les paramètres physico-chimiques clés de la substance active qui sont généralement considérés comme critiques dans la fabrication ou la performance du produit pharmaceutique sont la solubilité dans le véhicule, les solvants et la pureté chromatographique de la substance active.

b) 3.2. P.2.1.2 Excipients

Les normes PH.EUR sont suivies pour les tests de contrôle de la qualité des excipients utilisés Dans la fabrication du produit médicamenteux proposé le tableau donne le nom de tous les excipients (ingrédients inactifs) utilisés dans la fabrication par lots de produit pharmaceutique.

➤ Choix des excipients :

Le choix des excipients dans la formulation est basé sur leurs caractéristiques, leurs concentrations et leur éventuelle influence sur l'activité du produit en se basant sur leurs fonctions respectives.

Le choix des excipients dans la formulation se base sur trois critères :

- 1- Les propriétés physico-chimiques du principe actif
- 2- Les attributs et les caractéristiques souhaitées de la forme pharmaceutique
- 3- La bibliographie disponible sur la composition du médicament de l'innovateur

Les excipients ont été choisis selon leurs caractéristiques physiques et chacun d'eux joue un rôle Bien déterminé afin de conduire aux résultats prévus. De même ils assurent une bonne Stabilité du médicament et une faisabilité économique et industrielle satisfaisante.

➤ Choix de conditionnement :

Les matériaux de conditionnement sont choisis afin d'assurer la protection du médicament, la fonction pour faciliter l'emploi du médicament et ainsi d'identification et d'information : un étiquetage et une notice avec mode d'emploi, précaution à prendre...

5.2.2.2 3.2. P.2.2 Produit fini

a) 3.2. P.2.2.1 Développement de la formule

Le CARDEX est développé en fonction du produit de référence (Boite de 30 comprimés sécables).

Le résultat obtenu consistait à évaluer le contenant et à mettre au point un produit générique où les caractéristiques physiques et chimiques étaient identiques à celles du produit de référence.

Sur la base des informations sur les contenants du produit générique les systèmes de fermeture des contenants suivants ont été sélectionnés pour l'étude d'évaluation du Contenant.

Pour évaluer la compatibilité à long terme avec les systèmes de contenants / fermetures Proposés, les comprimés ont été placés dans des conditions accélérées (40°C / 75% d'humidité Relative) pendant 3 mois et dans des conditions d'essai à long terme (30° C / 65% HR) pendant 3 mois en position inversée et verticale.

Les résultats des tests de stabilité dans des conditions accélérées et à long terme ne montrent Aucun changement dans la qualité du produit pharmaceutique.

b) 3.2. P.2.2.2 Excédents: /

c) 3.2. P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

Les propriétés physico-chimiques de Cardex sont données selon la pharmacopée Européenne.

5.2.2.3 3.2. P.2.3 Développement de processus de fabrication

Le processus de fabrication d'un médicament regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (CARDEX[®]). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé.

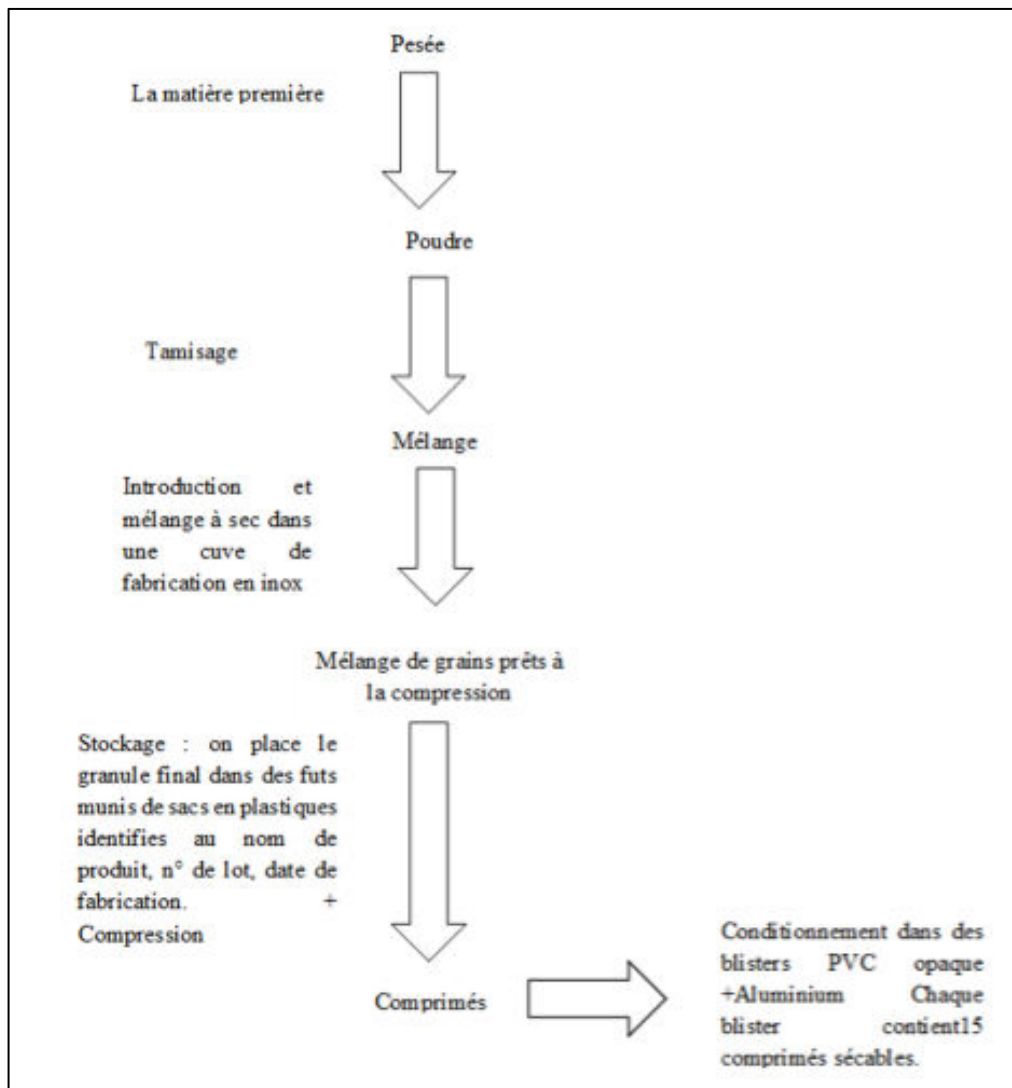


Figure 11: Diagramme du procédé de fabrication.

5.2.2.4 3.2. P.2.4. Conditionnement du produit fini

Détail de la forme de présentation : flacon, blister, boîte...etc.

- pour le CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de couleur blanche conditionnée dans un blister PVC OPAQUE + Aluminium pour un conditionnement primaire et le secondaire se fait dans 2 blisters et une notice dans un étui.

5.2.3 3.2. P.3 fabrication

Mentionné les informations sur le fabricant

5.2.3.1 3.2. P.3.1. Formule du lot

Mentionné la taille du lot utilisé pour la fabrication du CARDEX[®] (carvédilol).

5.2.3.2 3.2. P.3.2. Description du procédé de fabrication et des contrôles du process (schéma avec des explications)

Le processus de fabrication de CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de 6.25 mg. (Voir figure 12).

5.2.3.3 3.2. P.3.3. Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

La fabrication du produit fini est contrôlée selon des références internes et des pharmacopées des différentes étapes critiques.

5.2.3.4 3.2. P.3.4. Validation du process de fabrication et/ ou évaluation

a) 3.2. P.3.4.1. Protocole de validation du process de fabrication

L'objectif de la validation du procédé de fabrication est de fournir la preuve pour le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament ayant la qualité exigée.

La validation adaptée est de type prospectif. C'est une validation effectuée à avant la production de routine du produit CARDEX.

b) 3.2. P.3.4.2. Rapport de validation du process de fabrication

Ce rapport a pour but de décrire la modalité et des résultats de validation du process du produit : CARDEX (Carvédilol) 6.25 mg, comprimé sécable, boîte de 30 comprimés. Il comprend la description des étapes critiques de production ainsi que les critères d'acceptation.

5.2.4 3.2. P.4. Contrôle des excipients

5.2.4.1 3.2. P.4.1. Spécifications & Méthodes analytiques

Ci-dessous les détails des excipients pharmacopée utilisés dans la fabrication du CARDEX[®] (CARVEDILOL) Comprimé sécable de 6.25 mg

Pour les excipients de la pharmacopée : les spécifications et les méthodes analytiques sont Mentionnées dans les protocoles d'analyse selon la monographie de la Pharmacopée actuelle.

Les certificats d'analyses (HUP.PHARMA, et fabricant) des excipients sont présentés à la fin des spécifications.

5.2.4.2 3.2. P.4.2. Validation des procédures analytiques

Les excipients suivants sont utilisés dans la fabrication du CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de 6.25 mg (voir tableau 07).

Les spécifications et les méthodes d'analyses suivies pour l'analyse des excipients utilisés dans la fabrication du CARDEX[®] sont selon la **PH. EUR** pour cela la validation de ces méthodes n'est pas nécessaire.

La méthode d'analyse suivie pour l'analyse des matériaux ci-dessus est conforme à celle du Vendeur / monographie officielle.

Les vérifications de la conformité à PH. EUR pour toutes les méthodes ont été assurées par la Suite lors de l'analyse.

5.2.4.3 3.2. P.4.3. Justification des spécifications

Les spécifications et les procédures d'analyses standards adoptés sont selon la **PH.EUR** sont les mêmes utilisés lors de l'analyse.

5.2.4.4 3.2. P.4.4. Nouveaux excipients

Pas de nouveaux excipients utilisés dans la fabrication de CARDEX[®] (CARVIDIOL) 6.25mg.

5.2.5 3.2. P.5. Contrôle du produit fini

Dans cette section on met les bulletins d'analyses du produit fini.

5.2.5.1 3.2. P.5.1. Validation des méthodes analytiques

Le but de ce protocole de validation est d'exposer la stratégie de validation et critères d'acceptation pour la méthode de dosage du principe actif et dissolution du produit fini Cardex 6.25 mg.

Ce protocole est limité à l'analyse par HPLC pour le dosage du Carvédilol.

La méthode analytique de dosage (selon la pharmacopée Européenne) consiste en la validation de :

- La spécificité
- La répétabilité

5.2.5.2 3.2. P.5.2. Analyse des lots de validation

Dans cette section on met les bulletins d'analyses des lots.

5.2.5.3 3.2. P.5.3. Caractérisation des impuretés : NA

5.2.5.4 3.2. P.5.4. Justification des spécifications

La justification de spécification est choisie selon la pharmacopée Européenne.

5.2.6 3.2. P.6. Standards de Référence

Le certificat d'analyse des standards de travail de CARVEDILOL utilisé dans l'analyse des lots de CARDEX 6.25 mg.

5.2.7 3.2. P.7. Conditionnement du produit fini

Détail de la forme de présentation : flacon, blister, boîte...etc.

- Pour le CARDEX[®] (Carvédilol) Comprimé sécable de couleur blanche conditionnée dans un blister PVC OPAQUE + Aluminium pour un conditionnement primaire et le secondaire se fait dans 2 blisters de 15 comprimés et une notice dans un étui.

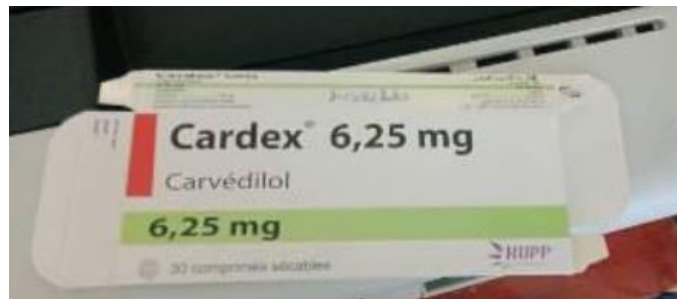


Figure 12: Etui CARDEX.

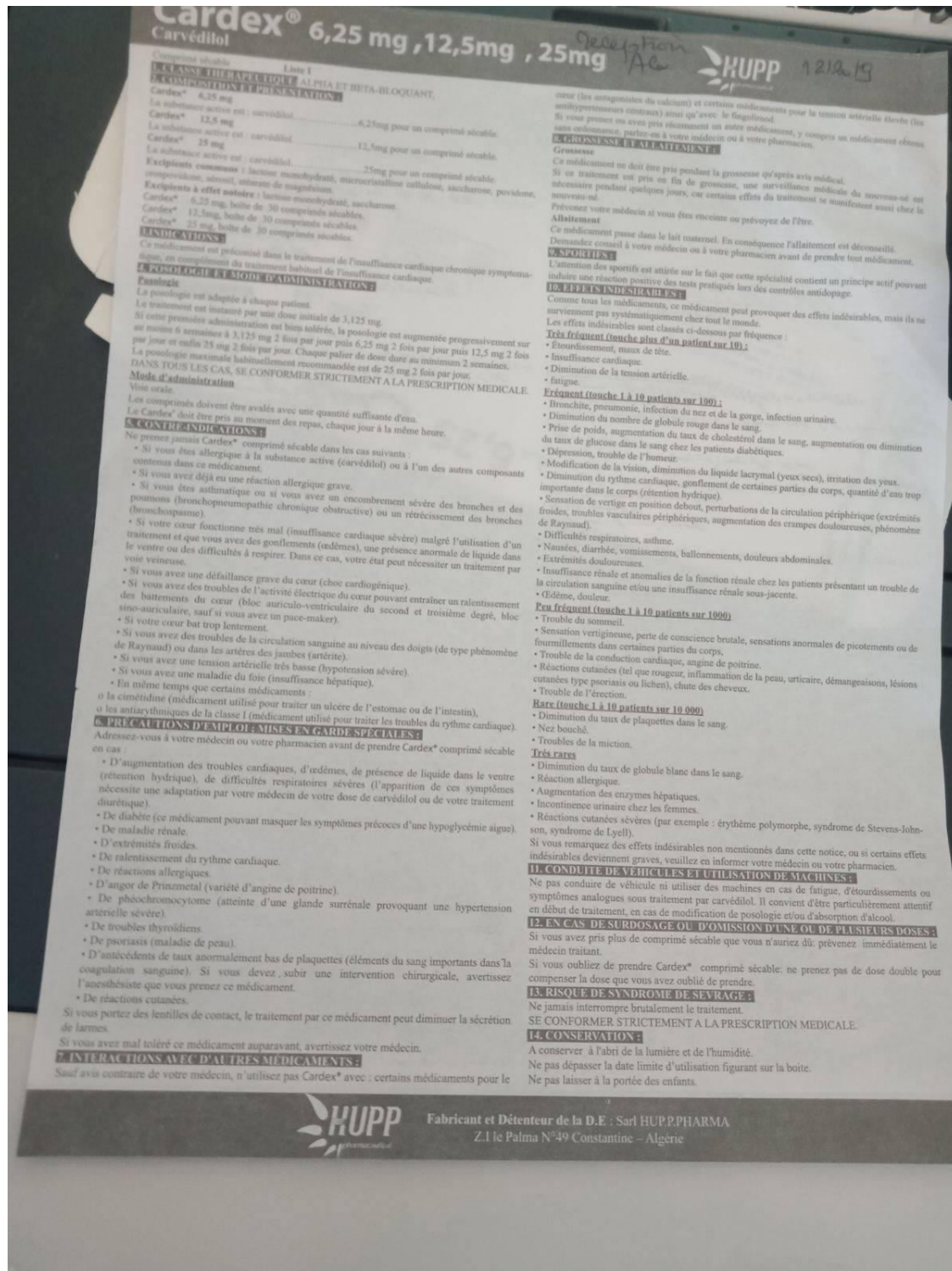


Figure 14 : Notice CARDEX.

5.2.8 3.2. P.8. Stabilité

L'étude de stabilité est effectuée sur trois lots dans une durée de 3 mois à des températures réelles ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 65% RH) et accélérées ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% RH).

Le résultat de stabilité est conforme aux limites de spécifications fixées pour les études de stabilité de ce médicament.

Conclusion

Le processus d'agrément des produits pharmaceutiques appelé « **enregistrement** » est la dernière étape de développement d'un médicament avant sa commercialisation, en vue de leur mise sur le marché. Il comporte une série des procédures différentes mais complémentaire implique la participation de plusieurs intervenant pour arriver à la délivrance de la DE.

Actuellement, en Algérie, la décision d'enregistrement est délivrée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques qui a repris l'étude des dossiers d'enregistrement au lieu du ministère de la santé, et qui a pour charges également "procéder aux évaluations des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques et risques des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine, ainsi que l'enregistrement des médicaments.

Le présent travail consiste à apprendre la méthode de préparation d'un dossier d'enregistrement d'un générique déjà enregistré en Algérie.

Après avoir faire connaissance de ces règlements et les différentes autorités de santé en Algérie, on a suivi toute la démarche de préparation du dossier d'enregistrement de produit CARDEX[®] 6.25 mg (Carvédilol) de la procédure jusqu'à la préparation proprement dite de dossier.

D'après notre stage et l'étude théorique nous avons pu comprendre que :

- L'agence (ANPP) cumulera les prérogatives de la direction de la pharmacie, au ministère ;
- L'évaluation du dossier est assurée par l'ANPP ;
- L'opérateur doit déposer un seul dossier au niveau de l'ANPP au lieu de deux dossiers, l'un pour le MSPRH et l'autre pour LNCPP, impliquant la participation de plusieurs intervenants ;
- L'ANPP s'approprie la délivrance de l'attestation des prix des médicaments à l'enregistrement, une fois fixés par le comité économique intersectoriel des médicaments ;
- La réglementation avec ANPP est devenue rigoureuse, ce qui améliore la sécurité, la qualité et l'innocuité de médicament ;

Pour conclure, nous sommes par ailleurs convaincus que tout médicament commercialisé sur le territoire national doit faire l'objet d'un enregistrement préalable.

Résumés

Abstract

This thesis focuses on the process for registering medicines in Algeria by the national pharmaceutical products agency (ANPP). The thesis presents the state-of-the-art literature review of the process for registering medicines in Algeria and highlights the differences with the European counterpart.

The process to consider for registering the Cardex 6.25 mg scored tablet medicine produced by the HUP PHARMA Constantine, following the Common Technical Document (CTD).

The results of the registering process, as expected, the pharmaceutical laboratory must comply with the regulation for registering their medicines and obtain the final decision from the ANPP before starting the commercialization.

Keywords: Steps in the registration process, drug registration, ANPP, CTD format, registration decision, obtaining ED.

ملخص

تتمحور هذه الأطروحة حول مراحل عملية تسجيل الدواء في الجزائر منذ إيداع الملف الإداري حتى الحصول على قرار التسجيل من قبل الوكالة الوطنية للمنتجات الصيدلانية (ANPP). يركز الجزء البيبليوغرافي على عملية تسجيل الأدوية في الجزائر مع مقارنتها مع إجراءات التسجيل في أوروبا.

في الجزء التجريبي قمنا بتفصيل ودراسة ملف تسجيل الدواء Cardex 6.25 mg tablet الذي ينتجه مختبر HUP PHARMA فسنطينة، وهو عبارة عن اعداد الملف الواجب تقديمه وفقا لتنسيق موحد يسمى. CTD من خلال دراستنا لملف تسجيل هذا الدواء، كما هو متوقع، يجب أن يلتزم المختبر الصيدلاني بلائحة تسجيل أدويته والحصول على القرار النهائي من الوكالة الوطنية للمنتجات الصيدلانية قبل بدء التسويق.

الكلمات المفتاحية: خطوات عملية التسجيل، تسجيل الأدوية، الوكالة الوطنية للمنتجات الصيدلانية ANPP، صيغة CTD، قرار التسجيل، الحصول على DE.

Références bibliographiques

[1] **Algérie press service**. Projet de loi relatif à la santé : création d'une agence nationale des produits pharmaceutiques. [En ligne]. disponible sur : < <http://www.aps.dz/algerie/73000-projet-de-loi-relatif-a-la-sante-creation-d-une-agence-nationale-des-produits-pharmaceutiques> > (consulté le 20/08/2020).

[2] **Article L.5111-1** du code de la santé publique, en France. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000032722870&idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170614> > (consulté le 16/02/2020).

[3] **Article L.5121-1**, alinéa 5a, du CSP. Modifié par loi n°2018-1203 du 22 décembre 2018 art. 66. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid> > (consulté le 16/02/2020).

[4] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les médicament générique : des médicament à part entière. [en ligne]. disponible sur : < https://ansm.sante.fr/.../Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf > (consulté le 17/02/2020).

[5] **Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes**. Définition d'un médicament. [En ligne]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html> > (consulté le 17/02/2020).

[6] **Article L611-2** du code de la propriété intellectuelle. Modifié par Ordonnance n°2020-116 du 12 février 2020 - art. 2. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006279394&cidTexte=LEGITEXT000006069414> > (consulté le 18/02/2020).

[7] **Article 2 de la loi 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie. [En ligne]. Journal officiel, N° 5480-15 KAAD 1427 (7/12/2006). Disponible sur : < http://dmp.sante.gov.ma/upload/textes_legislatifs_et_reglementaires/1Loi/Loi%2017-04%20portant%20code%20du%20M%C3%A9dicament%20et%20de%20la%20Pharmacie%20Ver%20Fr.pdf > (consulté le 18/02/2020).

[8] **Perspective politique de l'OMS sur les médicaments**. Novembre 2003 organisation mondiale de la santé Genève : une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments. Disponible sur : < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68502/WHO_EDM_2003.2_fre.pdf > (consulté le 15/03/2020).

[9] **FDA**. Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter I- D- Drugs for Human Use. CFR- Code of Federal Regulations. Title 21, volume 5, 1April 2009. Disponible sur : < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=320> > (consulté le 03/04/2020)

[10] **Paul BRAVETTI**. Lancement d'une innovation thérapeutique dans un environnement en pleine mutation : étude de cas du vemurafenib (zelboraf®) dans le mélanome métastatique. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie, LORRAINE, 2013,34,35p. (consulté le 22/05/2020).

- [11] **LEEM. Les entreprises du médicament.** Bilan économique 2019 des entreprises du médicament(LEEM) en France. [En ligne]. Disponible sur :< https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9_6.pdf > (consulté le 04/04/2020)
- [12] **LEEM.** Les grandes étapes de la vie d'un médicament. Naissance et vie du médicament.2001. [En ligne]. Disponible sur :< <http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-medicament> > (consulté le 04/04/2020).
- [13] **LEEM.** Les entreprises du médicament. Le développement préclinique ou la première évaluation. [En ligne]. Disponible sur :< <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> > (consulté le 03/05/2020).
- [14] **Ministère des affaires sociales et de la santé.** Le développement du médicament. [En ligne]. Disponible sur :< <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament> > (consulté le 08/04/2020).
- [15] **LEEM, "Réalités économiques 2011.** [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf> > (consulté le 05/05/2020).
- [16] **Véronique MALLO.** Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux, 2015, 20 p.
- [17] **Ministère des solidarités et de la santé.** La fixation des prix et du taux remboursement. [En ligne]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement> > (consulté le 06/05/2020)
- [18] **HAS.** Haute Autorité de Santé, "La Commission de la Transparence (CT) - Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement." [En ligne]. Disponible sur : < http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf > (consulté le 06/05/2020)
- [19] **EUPATI.** Académie européenne des patients. [En ligne]. Disponible sur : <<https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/autorisation-de-mise-sur-le-marche/>>(consulté le 29/03/2020)
- [20] **LEEM.** Les entreprises du médicament. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché(AMM). [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm> > (consulté le 29/03/2020)
- [21] **CRIP.** Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique. Médicament : de l'évaluation à l'autorisation de mise sur le marché. [En ligne]. Disponible sur : < <https://lecrip.org/2019/04/17/medicaments-de-levaluation-lautorisation-de-mise-sur-le-marche/> > (consulté le 29/03/2020)

[22] **Article L5121-8** de la Code de la santé public. Modifié par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025104474&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120501> > (consulté le 30/03/2020)

[23] **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**. Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européennes décentralisée et centralisée. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/procedures-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-marche-nationale-europeennes-decentralisee-et> > (consulté le 30/03/2020)

[24] **Ordre national des pharmaciens**. Le médicament. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament> > (consulté le 05/04/2020)

[25] **HERBRETEAU Julien**. La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie, POITIERS, 2016 ; 18p.

[26] **International Conférence on Harmonisation**. Guidance for Industry M4 (R3): Organization of the CTD [En ligne]. 2004. Disponible sur: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf > (consulté le 22/04/2020)

[27] **Manon CAPPADORO**. Accès précoce des médicaments sur le marché européen. [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie, Marseille, 2017, 25 p. (consulté le 22/04/2020).

[28] **European Medicines Agency**. Notice to applicants Medicinal Products for Human Use, volume 2B Module 1.2: Administrative information Application. [En ligne]. Disponible sur: < https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en > (consulté le 23/04/2020)

[29] **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION** - Background on eCTD Standard. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.accessdata.fda.gov/cder/eCTD/backgr/backgr/fd_02_01_0030.htm > (consulté le 23/04/2020)

[30] **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use**. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S (R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4. [En ligne]. 2002. Disponible sur: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf > (consulté le 22/04/2020)

[31] **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use**. The Common Technical Document For the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy – M4E (R1). [En ligne]. Disponible sur : <

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Efficacy/M4E_R1_.pdf > (consulté le 22/04/2020)

[32] **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.** The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality [En ligne]. 2002. Disponible sur: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf > (consulté le 22/04/2020)

[33] **EMA.** European Medicines Agency. Notice to applicants Medicinal Products for Human Use, volume 2B Module 1.2: Administrative information Application form. [En ligne]. Disponible sur : < https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en > (consulté le 21/04/2020)

[34] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Le médicament. [En ligne]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/medicaments,1969.html> > (consulté le 29/03/2020)

[35] **EMA.** Agence européenne des médicaments. [En ligne]. Disponible sur : < https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr > (consulté le 10/06/2020)

[36] **Règlement (CEE) n° 2309/93** du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. [En ligne]. Disponible sur : < <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/0484845f-68e5-43d9-9dc1-527695e4ad07/language-fr> > (consulté le 09/06/2020)

[37] **EMA.** Agence européenne des médicaments. EMA relocation updates. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-relocation-updates> > (consulté le 09/06/2020).

[38] European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) no 726/2004. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf > (consulté le 10/06/2020).

[39] **Règlement (CE) N° 726/2004** du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004. Établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. [En ligne]. JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Disponible sur : < https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf > (consulté le 11/06/2020).

[40] **Article première du Règlement (CEE) n° 2309/93** du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. [En ligne]. JO. L n° 214 du 24. 8. 1993, p. 1. Disponible sur : <

http://www.it-asso.com/gxp/eudralex_v27/contents/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_fr.pdf
> (consulté le 10/06/2020).

[41] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'Agence européenne des médicaments (EMA) organise la première réunion du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) - Communiqué de l'EMA. **[En ligne]**. Disponible sur : < <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/L-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-organise-la-premiere-reunion-du-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-Communique-de-l-EMA> > (consulté le 9/06/2020).

[42] **Egalitaire publique d'haiti**. Corps législatif, loi relative à l'école de la magistrature (EMA), art 7, N°112-Jeudi 20 décembre 2007. **[En ligne]**. Disponible sur : < http://haitijustice.com/pdf/legislation/loi_ecole_magistrature_haitijustice.pdf > (consulté le 12/06/2020).

[43] **EMA**. Agence européenne du médicament. Bibliothèque numérique de droit de la sante et d'éthique médicale. **[En ligne]**. Disponible sur : < <https://www.bnds.fr/dictionnaire/aem.html> > (consulté le 10/06/2020).

[44] **European Medicines Agency**. Committees. **[En ligne]**. Disponible sur : < <https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups> > (consulté le 11/02/2020).

[45] **ISERM**. La recherche clinique en pédiatrie. **[En ligne]**. Disponible sur : < https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf > (consulté le 13/06/2020).

[46] **République française**. **LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011** relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. **[En ligne]**. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id> > (consulté le 14/06/2020).

[47] **Décret n°2012-597 du 27 avril 2012** - art. 5 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé . Journal officiel de la république française **[En ligne]**. Disponible sur : < <http://hemovigilance-cncrh.fr/Textes/csp/R1223-3.html> > (consulté le 14/06/2020).

[48] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Agence d'évaluation, d'expertise et de décision. **[En ligne]**. Disponible sur : < [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0) > (consulté le 11/06/2020).

[49] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rôle des différents acteurs. **[En ligne]**. Disponible sur : < [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3) < (consulté le 12/06/2020).

[50] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière, décembre 2012. [En ligne]. Disponible sur : < http://Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf > (consulté le 24/04/2020).

[51] **LEEM**. Les entreprises du médicament ‘ autorisation de mise sur le marché (AMM). [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.leem.org/acces-au-marche> > (consulté le 26/04/2020)

[52] les procédures d’enregistrements d’AMM. [En ligne]. Disponible sur : < <https://docplayer.fr/77917193-Les-procedures-d-enregistrement-d-amm.html> > (consulté le 11/06/2020).

[53] **ANSM**. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorisation de mise sur le marché (AMM). [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM> > (consulté le 26/04/2020).

[54] **LEEM**. Les entreprises du médicament ‘ la réglementation du médicament’. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf> > (consulté le 24/04/2020).

[55] **Règlement (CE) n°1394/2007** du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007. Concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004. [En ligne]. Journal officiel de l’Union européenne. Disponible sur : < <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/r%C3%A8glement-1394-2007.pdf> > (consulté le 24/04/2020).

[56] **Règlement (CE) n° 141/2000** du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. [En ligne]. JO L 18 du 22.1.2000, p. 1–5. Disponible sur : < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141> > (consulté le 25/04/2020).

[57] **EUPATI**. Académie européenne des patients. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.eupati.eu/fr/> > (consulté le 26/04/2020).

[58] **Directive 2004/83/CE du conseil du 29 avril 2004**. Concernant les normes minimales relatives aux conditions que doivent remplir les ressortissants des pays tiers ou les apatrides pour pouvoir prétendre au statut de réfugié ou les personnes qui, pour d'autres raisons, ont besoin d'une protection internationale, et relatives au contenu de ces statuts. [En ligne]. Journal officiel de l’Union européenne. Disponible sur : < <https://www.refworld.org/pdfid/50ed43ea2.pdf> > (consulté le 28/04/2020).

[59] **afmpc**. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.afmps.be/fr> > (consulte le 26/04/2020).

[60] **GHOUT Takfarinas**. Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse de doctorat en pharmacie, Toulouse, 2015, 17p.

[61] **ANSM**. L’AMM et le parcours d’un médicament. [En ligne]. Disponible sur : < [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3) > (consulté le 26/04/2020).

[62] la politique pharmaceutique en Algérie. [En ligne]. Disponible sur :< <http://www.sante.dz/Dossiers/direction-pharmacie/PHARM.HTM> < (consulté le 15/06/2020)

[63] **Décret exécutif n° 92-284** du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. [En ligne]. Journal officiel de la république algérienne N° 53 du 12 juillet 1992. Disponible sur :< http://www.sante.dz/pharmacie-med/decret-executif_92_284.pdf > (consulté le 16/06/2020).

[64] **Article 4 de journal officiel de république algérien n°73**. Correspondant au 23 décembre 2014. [En ligne]. Disponible sur :< <http://www.arh.gov.dz/pdf/F2014073.pdf> > (consulté le 15/06/2020).

[65] **Ministère de la santé**. La direction de la pharmacie et des laboratoires. [En ligne]. Disponible sur :< http://www.sante.gov.mr/?page_id=2 < (consulté le 16/06/2020).

[66] **Elwatan**. Création du ministère de délégué à l'industrie pharmaceutique : les opérateurs de la pharmacie optimiste. [En ligne]. Disponible sur <<https://www.elwatan.com/edition/actualite/creation-du-ministere-delegue-a-lindustrie-pharmaceutique-les-operateurs-de-la-pharmacie-optimistes-08-01-2020>> (consulté le 20/08/2020).

[67] **Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429** correspondant au 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. [En ligne]. Journal officiel de la république algérienne, N° 44 art 173-1 du Aouel Chaàbane 1429, 3 août 2008, p 4. Disponible sur :< https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_125827.pdf > (consulté le 18/06/2020)

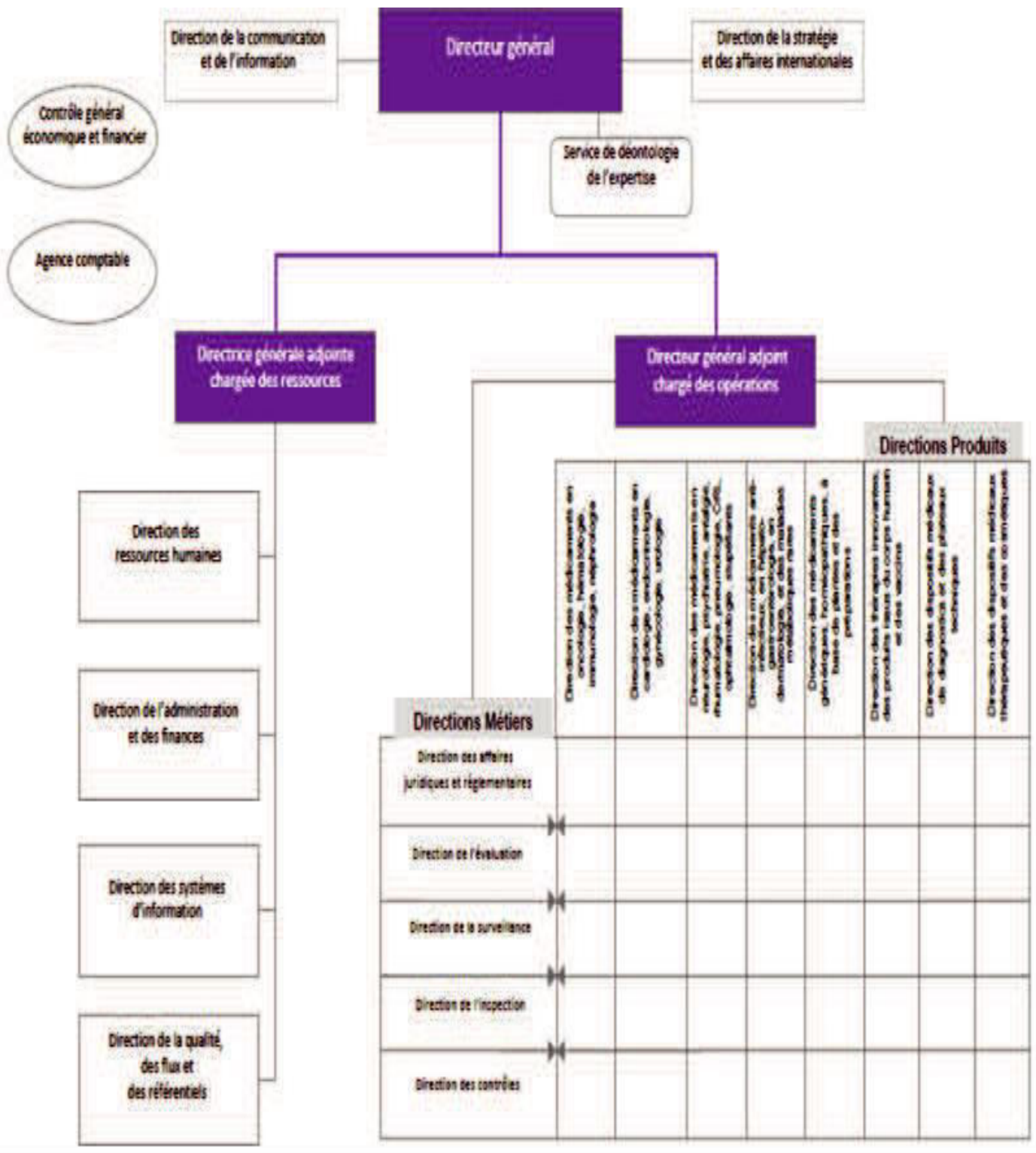
[68] **UNI**. Agence nationale des produits pharmaceutiques : Un décret fixant ses missions publiées au JO. [En ligne]. Disponible sur :< <http://www.uni.dz/legal/article.php?id=2349> > (consulté le 20/06/2020).

[69] **Laboratoire nationale de contrôle de produit pharmaceutique**. Juillet 2007 n°11. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lnccp.htm> > (consulté le 16/06/2020).

[70] Document **HUP PHARMA**.

Annexes

Annexe n°01 : Organigramme de l'ANSM.



Annexe n°02 : calendrier de CP

Phase préliminaire (Pre-submission)	
7 mois avant soumission du dossier	Le demandeur notifie son intention de soumettre un dossier en procédure centralisée (notamment, il soumet un draft de RCP, propose un nom de marque et une date de soumission). Le CHMP nomme deux de ses membres pour mener et coordonner l'évaluation, ce sont les rapporteur et co-rapporteur.
4 à 6 mois avant soumission du dossier	L'EMA notifie au demandeur l'avis du CHMP concernant l'éligibilité du médicament en procédure centralisée, les noms des rapporteur et co-rapporteur, le montant des redevances, les dossiers à fournir aux membres du CHMP ainsi que l'avis concernant l'acceptation du nom de marque.
Soumission du dossier	Le demandeur soumet le dossier complet et paie les redevances.
Recevabilité	Validation administrative de la soumission
Evaluation : étape 1 (Assessment step 1)	
Jour 1	La procédure démarre.
Jour 80	L'EMA transmet le Rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au demandeur.
Jour 100	Le CHMP transmet ses commentaires à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 115	Réception de la liste des questions (draft) du rapporteur et du co-rapporteur.
Jour 120	Le CHMP adopte la liste des questions et les conclusions.
Période d'arrêt du calendrier durant 6 Mois (clock-stop)	Le demandeur prépare ses documents de réponse.
Evaluation : étape 2 (Assessment step 2)	
Jour 121	Soumission des réponses par le demandeur et re-démarrage de la procédure.

Jour 150	L'EMA transmet le Rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au demandeur.
Jour 170	Le CHMP transmet ses commentaires à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 180	Le CHMP communique une liste de questions et/ou peut faire la demande d'une audition du demandeur, avec arrêt d'horloge.
Période d'arrêt du calendrier durant 2 Mois (clock-stop)	Le demandeur prépare l'audition.
Evaluation : étape 3 (Assessment step 3)	
Jour 181	La procédure re-démarre et audition (si applicable).
Jour 181 à 210	Le demandeur transmet l'information produit en anglais (RCP, notice et étiquetage) à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 210	Adoption de l'avis du CHMP et communication du rapport d'évaluation du CHMP.
Jour 215 (au plus tard)	Le demandeur envoie à l'EMA l'information produit (RCP, notice et étiquetage) dans les 20 langues. L'EMA transmet ces traductions aux Etats-Membres.
Jour 232 (au plus tard)	Le demandeur envoie les traductions finalisées à l'EMA.
Jour 237	Transmission de l'avis et des annexes dans toutes les langues à la Commission.
Jour 246	Le demandeur transmet à l'EMA les maquettes en couleur de l'étiquetage primaire et secondaire.
Avant Jour 270 (basé sur l'expérience et non défini dans le calendrier)	Décision de la commission et approbation Finale

Annexe n°03 : Calendrier de la MRP.

Environ 90 jours avant la soumission	Le demandeur demande au RMS de mettre à jour le rapport d'évaluation et d'attribuer un numéro de procédure
Jour -14	Le demandeur soumet le dossier aux CMS et paie les redevances, le RMS transmet le rapport d'évaluation qui inclut le RCP, la notice et l'étiquetage aux CMS. Phase de recevabilité : validation administrative par les CMS.
Jour 0	Le RMS débute la procédure.
Jour 50	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS et au demandeur.
Jour 60	Le demandeur envoie le document de réponse aux CMS et au RMS.
Jusqu'au jour 68	Le RMS transmet son approbation du document de réponse aux CMS.
Jour 75	Les CMS envoient leurs commentaires restants au RMS et au demandeur. Une session spéciale (break out session) peut être organisée entre les jours 73 et 80.
Jour 85	Les CMS envoient leurs commentaires restants au RMS et au demandeur s'ils en ont.
Jour 90	Les CMS notifient le RMS et le demandeur de leur avis final (et également le secrétariat du CMD(h) de l'EMA dans le cas d'un avis négatif). Si un consensus est atteint, le RMS clôt la procédure. Dans le cas contraire, les points de désaccords soulevés par les CMS sont portés devant le CMD(h) par le RMS dans les 7 jours après le jour 90.
Jour 150	Pour les procédures portées devant le CMD(h) : Si un consensus est atteint au niveau du CMD(h), le RMS clôt la procédure. Dans le cas contraire, le RMS en réfère au CHMP pour arbitrage.
5 jours après la clôture de la procédure	Le demandeur envoie les traductions en langues nationales du RCP, de la notice et de l'étiquetage aux CMS et au RMS.

30 jours après la clôture de la procédure	Les AMMs nationales sont délivrées par les CMS sous condition que les traductions soient acceptées.
--	---

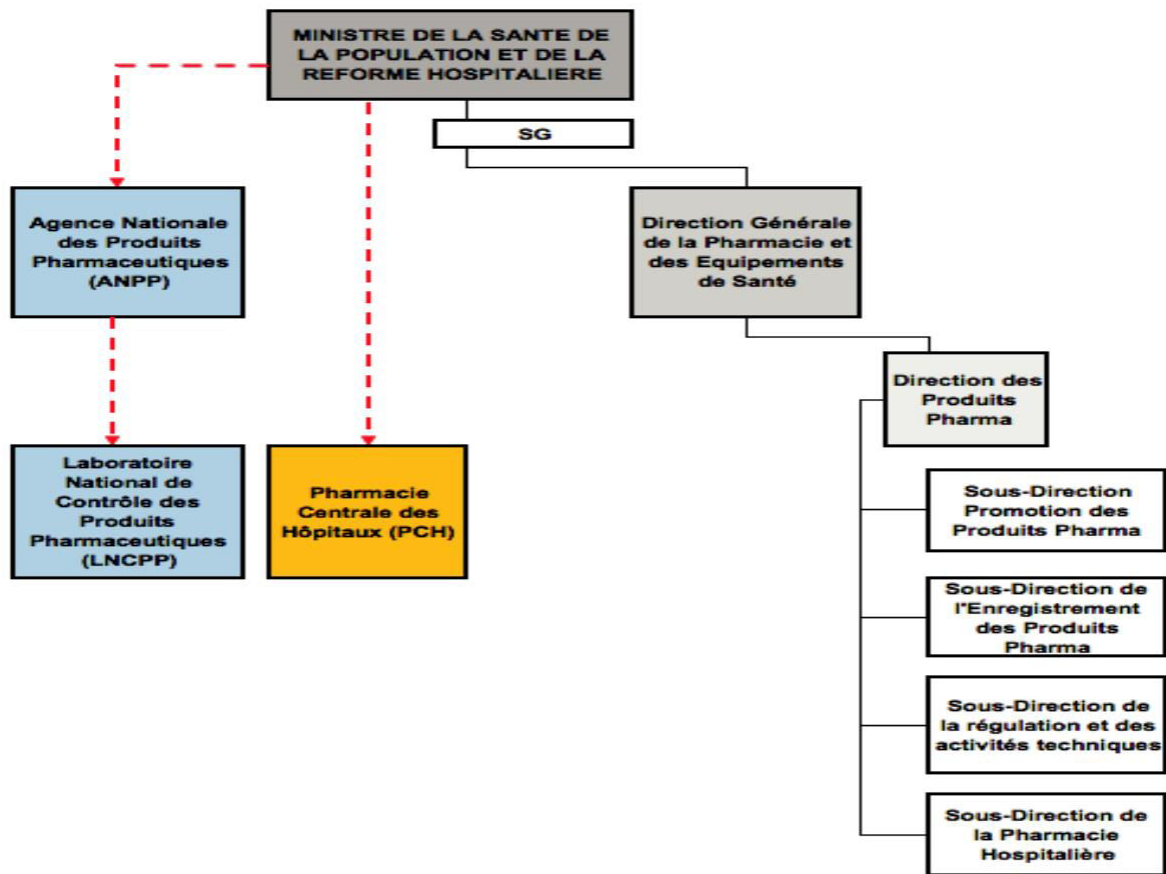
Annexe n°04: Calendrier de la DCP.

Phase préliminaire (Pre-procedural step)	
Avant Jour -14	Le demandeur s'entretient avec le RMS Le RMS attribue un numéro de procédure
Jour -14	Soumission du dossier auprès du RMS et des CMS et paiement des redevances. Phase de Recevabilité (validation administrative de la soumission)
Evaluation : Etape 1 (Assessment step 1)	
Jour 0	Le RMS débute la procédure
Jour 70	Le RMS transmet le Rapport d'évaluation préliminaire du dossier (PrAR en anglais) (qui inclut les commentaires sur le RCP, la notice et l'étiquetage) aux CMS et au demandeur.
Jusqu'à jour 100	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS, aux autres CMS et au demandeur.
Jusqu'à jour 105	Phase de consultation entre le RMS, les CMS et le demandeur. Si un consensus n'est pas atteint, le RMS suspend la procédure pour permettre au demandeur de compléter son dossier et de répondre aux questions.
Période d'arrêt du calendrier (clock-stop)	Le demandeur peut envoyer son ébauche de réponse au RMS et s'accorder avec lui sur la date d'envoi de la réponse finale. Le demandeur envoie le document de
	réponse final au RMS et aux CMS dans un délai de 3 mois, qui peut être prolongé de 3 mois supplémentaires.
Jour 106	Le RMS redémarre la procédure à réception du document de réponse valide ou à la fin de la période d'arrêt du calendrier convenue si

	aucune réponse n'a été reçue.
Evaluation : étape 2 (Assessment step II)	
Jour 120 (Jour 0)	Le RMS envoie le rapport d'évaluation définitif ainsi que les ébauches de RCP, notice et étiquetage aux CMS et au demandeur
Jour 145 (Jour 25)	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS, aux CMS et au demandeur.
Jour 150 (Jour 30)	Le RMS peut clore la procédure si un consensus est atteint. Puis phases nationales de 30 jours pour accorder les AMM.
Jusqu'à jour 180 (Jour 60)	Si un consensus n'est pas atteint au jour 150, le RMS discute des problèmes présents avec le demandeur, reçoit si nécessaire des clarifications additionnelles, prépare un rapport succinct et le transmet aux CMS et au demandeur.
Jour 195 (au plus tard)	Une séance spéciale (a break out session) peut être tenue à l'EMA avec les Etats membres concernés pour atteindre un consensus sur les points de désaccords majeurs.
Entre jour 195 et jour 210	Le RMS s'entretient avec les CMS et le demandeur pour discuter des commentaires restants.
Jour 210 (Jour 90)	Fin de la procédure, incluant l'approbation des CMS sur le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, ou renvoi au groupe de Coordination. Puis phases nationales de 30 jours pour accorder les AMMs.
Jour 210 (au plus tard)	Si un consensus favorable sur le rapport d'évaluation de le RMS n'est pas atteint au jour 210, les points de désaccords sont soumis au groupe de Coordination Pour

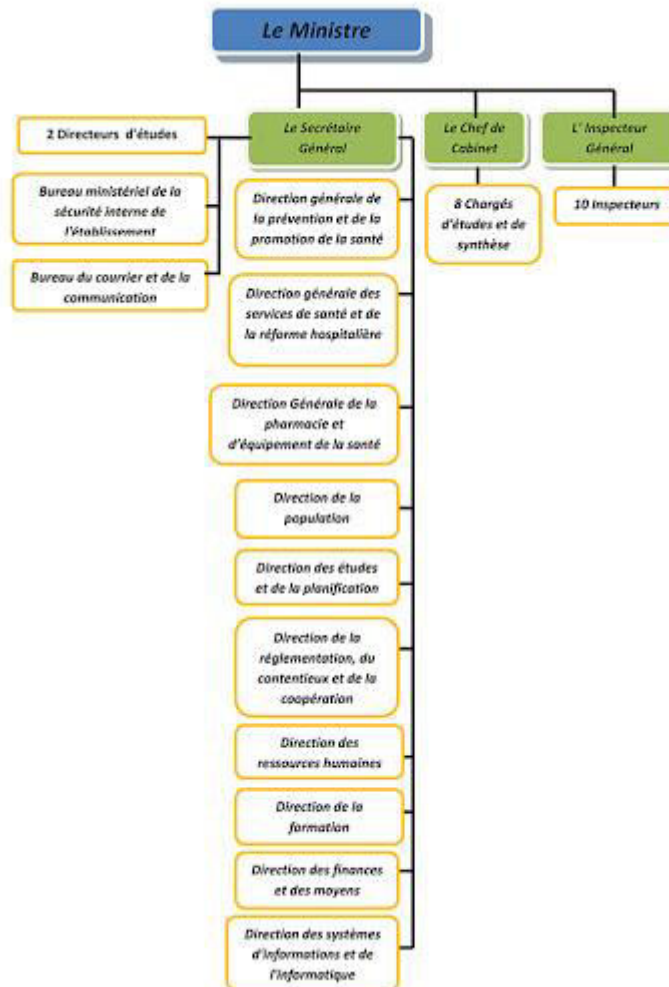
	résolution.
Jour 270 (au plus tard)	Opinion finale adoptée par le groupe de Coordination avec renvoi au CHMP/CVMP pour arbitrage dans le cas de désaccords irrésolus.
Phase Nationale	
5 jours après l'arrêt de la procédure	Le demandeur envoie des traductions de haute qualité des RCPs, étiquetages, et notices aux CMS et au RMS
30 jours après l'arrêt de la procédure	Octroi des AMMs nationales dans les CMS et le RMS si l'issue est favorable et qu'il n'y a pas de renvoi au groupe de Coordination. (Les agences nationales suivent la décision prise et octroient l'AMM sous condition de soumission de traductions acceptables)
30 jours après l'arrêt de la procédure de renvoi du CMD	Octroi des AMMs nationales dans les CMS et le RMS si une décision favorable est prise par le groupe de Coordination et qu'il n'y a pas de renvoi au CHMP/CVMP. (Les agences nationales suivent la décision prise et octroient l'AMM sous condition de soumission de traductions acceptables)

Annexe n°05: Organigramme de MSPRH.



Source : MSPRH

Annexe n°06 : Organigramme de LNCPP



Annexe n°07: quelques textes de loi algériens relatifs à l'enregistrement des médicaments

« Art. 173-1. — Il est créé une agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, dénommée ci-après « l'agence ».

L'agence est une autorité administrative indépendante dotée de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

L'organisation et le fonctionnement ainsi que le statut des personnels de l'agence sont fixés par voie réglementaire ».

Art. 174. « Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ».

Art. 175. « Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1 ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence.

Les missions, la composition, l'organisation et le fonctionnement de la commission d'enregistrement des médicaments, les modalités d'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine, les conditions d'octroi, de renouvellement et de retrait de la décision d'enregistrement ainsi que les conditions de cession et de transfert de l'enregistrement, sont fixés par voie réglementaire ».

Art. 175 bis. « Les nomenclatures nationales des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine sont les recueils des produits enregistrés ou homologués.

Les nomenclatures des produits pharmaceutiques à usage hospitalier sont issues des nomenclatures nationales prévues à l'alinéa ci-dessus.

Les modalités d'établissement et de mise à jour des nomenclatures nationales et hospitalières sont fixées par voie réglementaire ».

Art 175 ter. « L'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine peut délivrer, pour une durée limitée, une autorisation temporaire d'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et/ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement équivalent en Algérie et pour lesquelles il y a une utilité thérapeutique fortement présumée.

Les modalités et conditions d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation des médicaments cités à l'alinéa ci-dessus sont fixées par voie réglementaire ».

Art. 176. « Ne peuvent être importés, ni délivrés au public, sur le territoire national, que les médicaments enregistrés ou autorisés et les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux homologués à usage de la médecine humaine »

ANPP	FICHE DE RECEVABILITE DES PRODUITS SOUMIS A L'ENREGISTREMENT FABRICATION NATIONALE	Code :
Version : 01		Date :

Annexe n°08 : Exemple de fiche de recevabilité.

Détenteur de la DE	
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement	
DCI	

Enregistrement <input type="checkbox"/>	Renouvellement <input type="checkbox"/>	Modifications <input type="checkbox"/>
---	---	--

Code dossier à renseigner par l'ANPP :

Classe thérapeutique :

Détenteur / demandeur de la décision d'enregistrement :

Numéro de la décision d'enregistrement : /

Nom du directeur technique :

Numéro de téléphone :

Adresse mail :

Adresse professionnelle :

Nom du pharmacien chargé des affaires réglementaires :

Numéro de téléphone :

Adresse mail :

Adresse professionnelle :

Détenteur de la DE	
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement	
DCI	

DOSSIER TECHNIQUE ET ADMINISTRATIF

Quittances de paiements	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
Courrier de demande (×2) / Descriptif des modifications (×2) avec l'ancienne DE et les accusés des anciens dépôts (cas de modifications : récépissé antérieur et paiement)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
Réponse à la fiche de soumission	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Formulaire A et ses annexes	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Formulaire B et ses annexes	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Attestation des différents intervenants dans la fabrication du produit fini incluant le(s) fabricant(s) de(s) substance(s) active(s), établi par le détenteur de la DE	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation de tout site intervenant dans le processus de fabrication du produit fini	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation du/ des site(s) de fabrication de(s) substance(s) active(s)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Contrats : (sous-traitance/ sous licence et tout autre contrat)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
RCP/ Informations destinées au public/ Etiquette	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Structure des prix	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
05 exemplaires : d'étiquette / notice / emballage du produit fini (maquette)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Dossier technique au format électronique (format DVD) : Produit fini (module 2, 3, 4 et 5/ dissolution comparative) / Semi fini Substance(s) active(s) : - CEP <input type="checkbox"/> N°..... - DMF <input type="checkbox"/> Sections modifiées (cas de modifications)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Lettre d'accès	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Note d'intérêt thérapeutique et économique	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Dossier des lots : Produit fini Semi-fini	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Engagement du détenteur à compléter les résultats des études de stabilité du produit fini	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
01 échantillon de produit fini de chaque lot soumis	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse des lots de produit fini soumis (originaux) + Bulletins d'analyse de(s) substance(s) active(s) et des excipients (fabricants et recontrôle) ayant servi à leur fabrication	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse du semi-fini (le cas échéant)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Attestation de correspondance des lots : substance(s) active(s), semi-fini et produit fini	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>
Attestation de non modification du dossier technique et administrative (cas de renouvellement seulement)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/>

Détenteur de la DE	
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement	
DCI	

ECHANTILLONS

EHANTILLONS	Identification	N° de lot	DDF / DDP	Quantité	Conditions de conservation
Echantillons produit fini	produit fini				

Echantillons substance active (SCR ou WS)					
Impureté(s)	/	/	/	/	/
Conservateur(s)	/	/	/	/	/

Présentation d'un enregistreur de température (cas de conditions particulières de conservations)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse des lots de produit fini soumis	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse de(s) substance(s) active(s)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse de(s) impureté(s)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>
Bulletins d'analyse de(s) conservateur(s)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N/A <input type="checkbox"/>

N.B :

- **Le dossier technique (Module : 2, 3, 4 et 5) devra être présenté en format électronique uniquement (DVD)**

Détenteur de la DE	
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement	
DCI	

Réponse à la fiche de soumission N° : /

Date : /

Montant de la quittance	Produit	Numéro de quittance	Date de délivrance

Joindre une copie du descriptif.

Mettre une copie de l'attestation des différents intervenants

PROCEDURES	SITE	ADRESSE
Demandeur	NOM DE La société	
Site de Fabrication du principe actif	Nom du fabricant SA	Adresse du site de fabrication PA
Site de Fabrication du produit fini à partir de la matière première	Nom de la société	Site de fabrication
Site de Conditionnement primaire et secondaire	Nom de la société	Site de conditionnement
Site de contrôle qualité	Nom de la société	Site de contrôle qualité
Site de libération de lot	Nom de la société	Site de libération

Détenteur de la DE	
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement	
DCI	

Nom du site de fabrication de l'API et PF	Numéro de l'autorisation d'exploitation	Date d'expiration de l'autorisation d'exploitation	Numéro du GMP	Date d'expiration du GMP
PI/ : FDC				
		/	/	/

Date et signature	ANPP	Pharmacien chargé des affaires réglementaires	Directeur technique
Détenteur de la DE	SARL HU.P. PHARMA		
Nom de marque/ Forme/ Dosage/ Nombre d'unités par conditionnement			

Nom et Prénom : DIFALLAH Nada Nom et Prénom : DJERRI Rofia	Date de soutenance : //2020
Thème : L'enregistrement d'un médicament générique en Algérie	
<p>Résumé</p> <p>Ce mémoire porte sur les étapes de processus d'enregistrement de médicaments en Algérie, depuis le dépôt de dossier administratif jusqu'à l'obtention de la décision d'enregistrement par l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP). La partie bibliographique se concentre sur le processus d'enregistrement de médicament en Algérie, avec une approche comparative des modalités d'enregistrement dans l'Europe.</p> <p>Dans la partie expérimentale nous avons élaboré et étudié un dossier d'enregistrement du médicament Cardex 6.25 mg comprimé sécable produit par le laboratoire HUP PHARMA Constantine, il s'agit de la préparation du dossier qui doit être présenté selon un format standardisé « appelé CTD : Common Technical Document ».</p> <p>Enfin, d'après le suivi de ce dossier d'enregistrement, il a été conclu que le laboratoire pharmaceutique doit se conformer au règlement d'enregistrement de ses médicaments et obtenir la décision finale de l'ANPP avant de commencer la commercialisation.</p>	
<p>Mots clés : Les étapes de processus d'enregistrement, enregistrement de médicament, ANPP, format CTD, décision d'enregistrement, obtention de la DE.</p>	
<p>Laboratoire HUP PHARMA</p>	
<p>Président de jury : Mr. KACEM CHAOUCH.N Rapporteur : Mme. GHERBOUDJ. O Examinatrice : Mme. NEMOUCHLS Maitre de stage : Mme AMRI. I PHARMA</p>	<p>Pr. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Dr. UFM. Constantine 1. Directrice technique à HUP</p>