



**HAL**  
open science

# Les exportations de médicaments dans les pays émergents : complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie

Julien Sandres

## ► To cite this version:

Julien Sandres. Les exportations de médicaments dans les pays émergents : complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01662070

**HAL Id: dumas-01662070**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01662070>**

Submitted on 12 Dec 2017

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°5

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **Julien SANDRES**

Né le 12 février 1990 à Talence

Le 24 novembre 2017 à Bordeaux

Titre de la thèse

**LES EXPORTATIONS DE MEDICAMENTS DANS LES PAYS EMERGENTS :  
COMPLEXITE REGLEMENTAIRE DE L'ENREGISTREMENT ET DU CYCLE DE VIE**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Catherine LUCAS-LIMARE

Jury

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Président

Monsieur le Directeur de Recherche émérite CNRS Daniel BRETHERS

Juge

## REMERCIEMENTS

### **A Madame Catherine LUCAS-LIMARE,**

*Directeur de la Division Internationale des APM des Laboratoires SERVIER, pour me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour votre disponibilité sans faille qui a été très précieuse pour moi, vos conseils avisés et votre réactivité. Trouvez ici le gage de ma sincère reconnaissance et toute ma considération. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir accepté au sein de votre équipe et de votre sympathie quotidienne.*

### **A Madame Marine AULOIS-GRIOT,**

*Professeur de Droit et Economie pharmaceutique à l'Université de Bordeaux, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, votre disponibilité et vos conseils prodigués au fil du temps. Je tiens à vous remercier de m'avoir accepté au sein du Master 2 sous votre responsabilité et pour la grande qualité des cours qui y sont dispensés. Veuillez trouver dans la réalisation de ce travail l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.*

### **A Monsieur Daniel BRETHERS,**

*Directeur de Recherche émérite CNRS à l'Université de Bordeaux, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury, vos conseils et encouragements bienveillants lors de mon stage de recherche au sein de votre équipe. J'ai gardé un excellent souvenir de cette période. Recevez mes sincères remerciements, et ma respectueuse considération.*

### **A mes parents,**

*Auxquels je dédie ce travail pour l'immense place qu'ils tiennent dans mon cœur. Pour leur soutien indéfectible tout au long de ces études et pour m'avoir offert la possibilité de les mener à leur terme. La certitude qu'ils ont toujours cru en moi en me poussant à aller de l'avant renforcent ma gratitude et ma joie de pouvoir clôturer, aujourd'hui, ces études avec eux.*

*Recevez mes sincères remerciements et mon éternelle reconnaissance.*

**A la mémoire de mes grands-parents,**

*Mamika, Mamie Titi et Papi Titi, qui ont toujours œuvré activement et affectueusement à mon éducation. Je pense à vous avec émotion.*

*Vous auriez été si fiers de moi !*

*A mon grand-père paternel, que je n'ai pas connu mais qui doit me suivre avec bienveillance.*

**A Justine,**

*Merci d'être mon rayon de soleil quotidien, de me soutenir dans les moments difficiles, pour ta joie de vivre... ton amour.*

*Puissions-nous continuer longtemps ensemble dans cette direction.*

**A ma famille et belle-famille,**

*Même si parfois un peu de distance nous sépare, merci pour leur présence dans les moments importants de la vie. Merci d'avoir cru en moi.*

*Croyez en mon affection sincère.*

**A mes amis,**

*En souvenir de tous les bons moments passés ensemble et à venir à Bordeaux, à Paris ou ailleurs... Merci pour votre sincère amitié.*

**A mes rencontres professionnelles,**

*Merci à tous les enseignants de l'Université de Bordeaux pour la qualité des enseignements dispensés.*

*Toute ma gratitude aux équipes réglementaires des laboratoires EXPANSCIENCE et MUNDIPHARMA pour leur accueil bienveillant et leur disponibilité au cours de mes stages.*

*Enfin, mon extrême reconnaissance à tous mes collègues des laboratoires SERVIER pour leur savoir-faire, qui fut d'une grande aide dans la réalisation de ce travail.*

# TABLE DES MATIERES

## LES EXPORTATIONS DE MEDICAMENTS DANS LES PAYS EMERGENTS : COMPLEXITE REGLEMENTAIRE DE L'ENREGISTREMENT ET DU CYCLE DE VIE

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	6
ABREVIATIONS .....	8
INTRODUCTION.....	9
<b>Partie 1 : Aspects économiques et réglementaires des exportations de médicaments.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Le marché pharmaceutique mondial .....</b>	<b>12</b>
1.1 Evaluation et répartition.....	12
1.2 La croissance par les pays émergents.....	15
1.3 Les pays « frontaliers » (4) .....	20
<b>2. Aspect économique des exportations de médicaments depuis l'Union européenne (UE).....</b>	<b>23</b>
2.1 Contexte économique mondial et exportations de médicaments.....	23
2.2 Le marché européen .....	24
2.2.1 Etat des lieux.....	24
2.2.2 Perspectives .....	27
2.3 Le marché français .....	28
2.3.1 Etat des lieux.....	28
2.3.2 Perspectives .....	31
<b>3. Le cadre réglementaire des exportations de médicaments .....</b>	<b>32</b>
3.1 Définitions.....	32
3.2 Les réglementations internationales.....	33
3.2.1 Le système Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de certification de la qualité des produits pharmaceutiques (14) (15).....	33
3.2.2 La liste consolidée des Nations Unies (16) .....	34
3.3 Les textes en vigueur au niveau communautaire .....	35
3.3.1 Directive 89 / 341 / CEE (17).....	35
3.3.2 Directive 2001 / 83 / CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (18) .....	36
3.4 Les textes en vigueur au niveau national (France) (19) (20) .....	36
3.4.1 Médicaments possédant une AMM (22) (23) .....	37
3.4.2 Médicaments ne possédant pas d'AMM : déclaration d'exportation (19) (26).....	38
<b>4. Les stratégies réglementaires d'exportation des médicaments .....</b>	<b>40</b>
4.1 Demande d'avis scientifique (27) (28).....	40
4.2 Désignation orpheline .....	42
4.3 Protection des droits de propriété intellectuelle .....	43

<b>Partie 2 : La complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie des médicaments dans les pays émergents.....</b>	<b>45</b>
<b>1. La diversité des exigences réglementaires pour l'enregistrement d'un médicament dans les pays émergents.....</b>	<b>46</b>
<b>1.1 Préparation des dossiers .....</b>	<b>46</b>
1.1.1 Format des dossiers.....	46
1.1.2 Traductions.....	48
<b>1.2 Données administratives (Module 1 – ICH - CTD).....</b>	<b>49</b>
1.2.1 Le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) .....	49
1.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) .....	51
1.2.3 Inspections.....	53
<b>1.3 Données de qualité pharmaceutique (Module 3 – ICH - CTD) .....</b>	<b>57</b>
1.3.1 Données de stabilité et conditionnements spécifiques .....	57
1.3.2 Echantillons et analyses locales (local retesting) .....	60
1.3.3 Enregistrement des données sensibles et DMF / ASMF.....	61
<b>1.4 Données précliniques (module 4 – ICH - CTD) (51) .....</b>	<b>63</b>
<b>1.5 Données cliniques (Module 5 – ICH - CTD).....</b>	<b>64</b>
1.5.1 Etudes cliniques globales.....	64
1.5.2 Etudes cliniques locales .....	67
<b>2. La complexité de l'actualisation des données de qualité pharmaceutique d'un médicament enregistré dans plusieurs pays émergents .....</b>	<b>69</b>
<b>2.1 Contexte et responsabilité pharmaceutique des titulaires d'AMM .....</b>	<b>69</b>
<b>2.2 Organisation et contenu des données de qualité pharmaceutique .....</b>	<b>70</b>
2.2.1 Le triangle CTD selon l'ICH .....	70
2.2.2 Le module 3 du CTD : Partie qualité .....	71
2.2.3 L'hétérogénéité des exigences en termes de données à fournir.....	73
<b>2.3 Classification des variations et type de procédure .....</b>	<b>74</b>
<b>2.4 Approbations officielles des agences de référence.....</b>	<b>75</b>
<b>2.5 Disponibilité des échantillons.....</b>	<b>76</b>
<b>2.6 Problématiques spécifiques aux pays émergents .....</b>	<b>76</b>
2.6.1 Rubrique 3.2.S et Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) (63) (64) .....	76
2.6.2 Rubrique 3.2.P et études de stabilité.....	80
<b>2.7 Soumission de variations Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) : harmonisation mondiale avec la méthode de « gap analysis » .....</b>	<b>81</b>
2.7.1 Définition.....	81
2.7.2 Objectifs.....	82
2.7.2.1 Actualisation des données enregistrées ou notification des données actualisées.....	82
2.7.2.2 Harmonisation des données .....	82
2.7.2.3 Industrialisation du processus : informatisation des outils et partage des données en temps réel 82	
2.7.2.3.1 Regulatory Information Management System (RIMS) .....	82
2.7.2.3.2 Gestion Electronique des Documents (GED) .....	84
2.7.2.3.3 Share point document management system : outil de partage de document .....	85
2.7.3 Requête informatique .....	85
2.7.4 Traitement et analyse des données.....	86
2.7.5 Préparation de documentations communes .....	87
2.7.6 Perspectives .....	87
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>91</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les dix principaux marchés pharmaceutiques mondiaux en 2006 et 2016 (1).....	13
Tableau 2 : Le marché pharmaceutique du tiers 3 des pays « pharmergents » (4)..	18
Tableau 3 : Les perspectives économiques du marché pharmaceutique des pays « frontaliers » (4).....	21
Tableau 4 : Comparaison entre la structure des formats de soumission du CTD et de l'ACTD (37) (38).....	48
Tableau 5 : Critères proposés par l'OMS pour les conditions d'essais à long terme (47).....	58
Tableau 6 : Les recommandations de l'OMS et de l'ICH pour les études de stabilité en fonction des zones climatiques (48) (49) .....	59
Tableau 7 : Le contenu d'un dossier d'ASMF et les rubriques du CTD qu'il contient dans ses deux parties (50).....	62
Tableau 8 : La diversité des exigences en termes de données cliniques locales des BRIC-MT .....	68
Tableau 9 : Structure du module 3 du CTD (37) .....	71
Tableau 10 : Tableau comparatif des rubriques du CTD à fournir en fonction de la reconnaissance ou non du CEP (65) (66).....	79
Tableau 11 : Les exigences en termes de données pour différentes régions de pays émergents (38).....	80

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition du marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2016 (1).....	12
Figure 2 : Histogramme comparatif des ventes de médicaments par aires thérapeutiques en 2017 entre les marchés pharmaceutiques développés et « pharmergents » (2).....	14
Figure 3 : Carte représentant les marchés "pharmergents" (4).....	16
Figure 4 : Répartition des cinq principales destinations des exportations de médicaments depuis l'UE en 2016 (9) .....	25
Figure 5 : Chiffre d'affaires des exportations de produits pharmaceutiques en 2015 pour les pays européens leaders (9).....	26
Figure 6 : Chiffre d'affaires des exportations européennes de produits pharmaceutiques de 2000 à 2016 (9) .....	27
Figure 7 : La répartition des exportations françaises de médicaments par zone géographique en 2016 (10).....	28
Figure 8 : La structure des exportations françaises de médicaments en Europe en 2016 (10).....	29
Figure 9 : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments (incluant les sérums et vaccins) français à l'export de 1990 à 2016 (10).....	31
Figure 10 : Répartition par pays du nombre d'inspections réalisées à l'étranger en 2015 (44).....	54
Figure 11 : Répartition par pays des différentes catégories de produits inspectées à l'étranger en 2015 (44).....	56
Figure 12 : Le triangle CTD et les modules impactés par une actualisation des données de qualité pharmaceutique (56).....	70

## ABREVIATIONS

<b>ACTD :</b>	ASEAN Common Technical Document
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>APQC :</b>	Approved Product Quality Characteristic
<b>ASEAN :</b>	Association of South East Asian Nations
<b>ASMF :</b>	Active Substance Master File
<b>BPF :</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>CA :</b>	Chiffre d’Affaires
<b>CMC :</b>	Chemistry, Manufacturing and Control
<b>COFEPRIS :</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
<b>CCI :</b>	Chambre de Commerce et d’Industrie
<b>CEP :</b>	Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne
<b>CIP :</b>	Code Identifiant de Présentation
<b>CIS :</b>	Commonwealth of Independent States
<b>CPP :</b>	Certificat de Produit Pharmaceutique
<b>CSP :</b>	Code de la Santé Publique
<b>CTD :</b>	Common Technical Document
<b>DMF :</b>	Drug Master File
<b>EDQM :</b>	European Directorate for the Quality of Medicines
<b>EFPIA :</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
<b>EMA :</b>	European Medicines Agency
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>GCC :</b>	Gulf Co-operation Council
<b>GED :</b>	Gestion Electronique des Documents
<b>ICH :</b>	International Conference on Harmonisation
<b>NeeS :</b>	Non-eCTD Electronic Submission
<b>ODD :</b>	Orphan Drug Designation
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PBRER :</b>	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
<b>PFHT :</b>	Prix Fabricant Hors Taxes
<b>PIB :</b>	Produit Intérieur Brut
<b>PIC :</b>	Pharmaceutical Inspection Convention
<b>PIC/S :</b>	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>UE :</b>	Union européenne
<b>UEEA :</b>	Union Economique EurAsienne

## INTRODUCTION

En 2016, les marchés développés d'Amérique du nord et d'Europe représentaient près de 70 % du marché pharmaceutique mondial. Cependant, la tendance générale de ces marchés matures sur les dix dernières années était en forte décroissance en valeur. Il est donc important pour l'industrie pharmaceutique mondiale de revoir ses priorités et stratégies d'investissement pour maintenir son chiffre d'affaires.

De nouveaux marchés, dans des pays qualifiés d'émergents, ayant les plus fortes opportunités de croissance pour l'industrie pharmaceutique, permettent de remédier à ces baisses de chiffre d'affaires. Ces derniers ont déjà apporté chacun un milliard de dollars de ventes supplémentaires entre 2013 et 2016 et le taux de croissance annuel de leur marché pharmaceutique est d'environ 13 % entre 2012 et 2017, contre environ 2 % pour les marchés dits matures. Les exportations pharmaceutiques vers les pays émergents restent prometteuses et permettent de mieux répondre aux besoins médicaux de ces populations.

Le chiffre d'affaires des exportations européennes de produits pharmaceutiques était d'environ 375 milliards d'euros en 2016 avec une croissance de 2,7 %, en constante augmentation chaque année, mais ralentie depuis 2010. En France, le chiffre d'affaires total (exprimé en prix fabricant hors taxe) des médicaments en 2016 était estimé à plus de 54 milliards d'euros, dont environ 26 milliards d'euros à l'exportation (soit environ 48 %). La croissance des exportations de médicaments est de l'ordre de 0,8 % cette même année.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons souhaité nous placer du point de vue d'un laboratoire pharmaceutique à dimension internationale et implanté en France, souhaitant commercialiser un nouveau médicament dans les marchés émergents et donc l'exporter grâce à son enregistrement dans le pays en question.

Dans un premier temps, les réglementations internationales, européennes et françaises en vigueur encadrant les exportations de médicaments seront décrites, avant de détailler les facteurs et stratégies réglementaires pouvant influencer la demande et l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans les pays émergents : demande d'avis scientifique, certificat de libre vente, certificat de produit

pharmaceutique, désignation orpheline ou encore protection des droits de propriété intellectuelle.

Ensuite, dans le cadre de la soumission d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché dans différents pays émergents, nous pourrions voir la diversité des exigences réglementaires pour accéder au marché à travers la préparation des données administratives, de qualité, non cliniques et cliniques (globales ou locales).

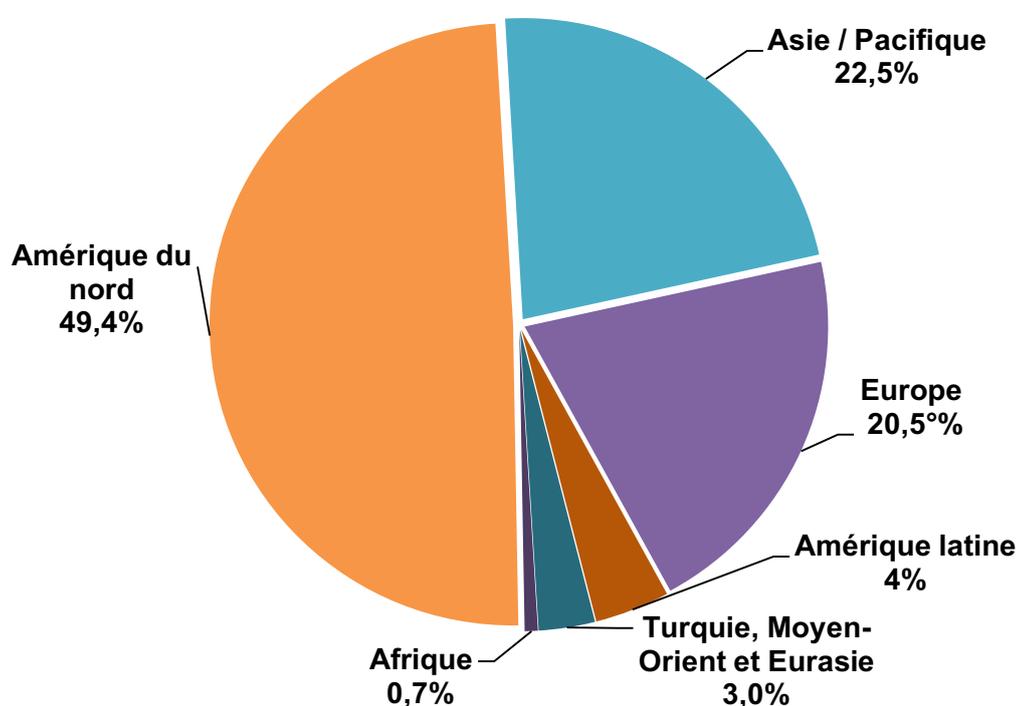
Enfin, seront détaillées les problématiques liées au maintien à jour de la documentation technique (module qualité) tout au long du cycle de vie d'un médicament enregistré dans plusieurs pays émergents. Ces pays possédant des réglementations pharmaceutiques nationales et non harmonisées, il en résulte une complexité réglementaire pour la soumission d'une même variation dans différents pays qu'il faut bien anticiper afin de permettre sa mise en place simultanée et au bon moment sur les sites de production concernés.

## **Partie 1 : Aspects économiques et réglementaires des exportations de médicaments**

## 1. Le marché pharmaceutique mondial

### 1.1 Evaluation et répartition

En 2016, le marché pharmaceutique mondial du médicament était estimé en valeur à environ 941 milliards de dollars (soit environ 882 milliards d'euros). Ce montant est en croissance de 3 % par rapport à 2015. Le diagramme ci-dessous propose une représentation par zone géographique du marché pharmaceutique mondial en 2016. (1)



**Figure 1 : Répartition du marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2016 (1)**

L'Amérique du nord, incluant les Etats-Unis et le Canada, représente toujours la plus forte concentration du marché avec environ 49 % du chiffre d'affaires (CA) mondial de l'industrie pharmaceutique. Cette zone dépasse de loin les marchés européens qui ne représentent qu'environ 21 % de ce même CA, incluant toujours la France comme second marché européen après l'Allemagne. La zone Asie / Pacifique représente désormais, à elle seule, environ 23 % du marché pharmaceutique mondial, ce qui la classe au rang de seconde plus forte concentration de ce marché.

Les trois zones évoquées ci-dessus (Amérique du nord, Europe et Asie / Pacifique), représentent donc environ 92 % du CA du marché pharmaceutique mondial en 2016.

Les zones Afrique, Amérique latine et Turquie / Moyen-Orient / Eurasie représentent respectivement 0,7 %, 4 % et 3 % du marché pharmaceutique mondial, soit un faible total d'environ 8 % du CA du marché pharmaceutique mondial.

Les dix pays leaders, en termes de parts du marché pharmaceutique mondial en 2016, sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Rang	Pays	Parts de marché en 2006 (%)	Parts de marché en 2016 (%)	Croissance en 10 ans (%)
1	États-Unis	45,4	47,3	+ 4,2
2	Chine	9,4	8,4	- 10,6
3	Japon	ND	7,7	ND
4	Allemagne	5,3	4,5	- 15,1
5	France	5,6	3,4	- 39,3
6	Italie	3,4	3	- 11,8
7	Royaume-Uni	ND	2,4	ND
8	Espagne	3,4	2,3	- 32,4
9	Canada	2,7	2,2	- 18,5
10	Brésil	2,6	2	- 23,1
Total	-	ND	83,2	ND

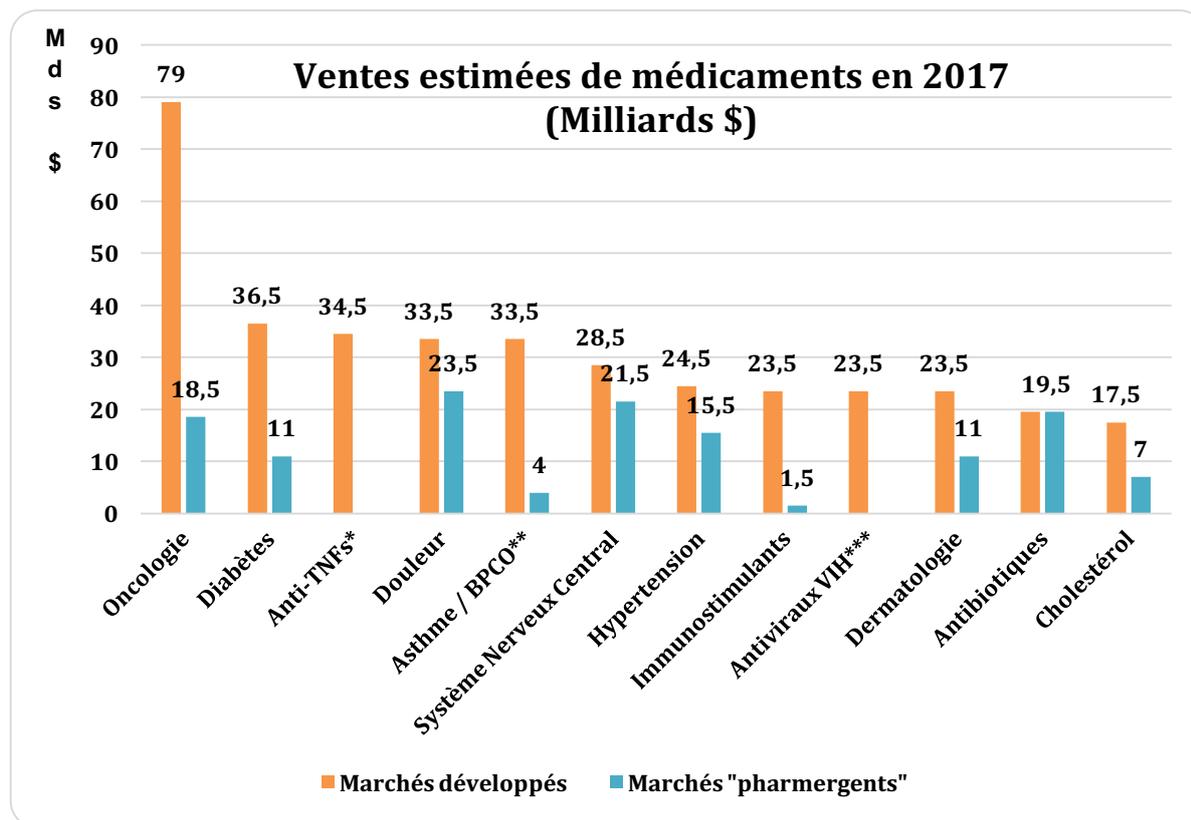
ND : Non Disponible

**Tableau 1 : Les dix principaux marchés pharmaceutiques mondiaux en 2006 et 2016 (1)**

Nous pouvons constater qu'en 2016, les dix premiers marchés pharmaceutiques représentent environ 83 % du marché pharmaceutique mondial, soit une très forte concentration de ce dernier. Nous observons aussi que la Chine et le Brésil sont les deux seuls pays émergents présents dans ce classement et qu'ils réalisent à eux deux environ 10 % du CA pharmaceutique mondial. Les principaux marchés pharmaceutiques développés, mis à part les Etats-Unis dont le marché a progressé de + 4,2 %, ont tous subi de fortes décroissances en 10 ans, allant jusqu'à - 39,3 %

pour la France. Pour remédier à ces baisses de CA, l'industrie pharmaceutique doit en conséquence investir dans de nouveaux marchés dits émergents, moins développés mais à forts potentiels, pour trouver de forts relais de croissance. (1)

L'histogramme ci-dessous propose une représentation graphique comparative des douze premières aires thérapeutiques en termes de ventes de médicaments (en milliards de dollars) dans les marchés pharmaceutiques développés et émergents en 2017.



\*Anti-Tumor Necrosis Factor

\*\*Asthme / Bronchopneumopathie chronique obstructive

\*\*\*Antiviraux contre le virus de l'immunodéficience humaine

**Figure 2 : Histogramme comparatif des ventes de médicaments par aires thérapeutiques en 2017 entre les marchés pharmaceutiques développés et « pharmergents » (2)**

Dans les marchés pharmaceutiques matures, le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence de l'obésité conduisent en 2017 à un accroissement des dépenses dans les deux premières aires thérapeutiques : oncologie et diabète. Ce phénomène commence aussi à être observé dans les marchés pharmaceutiques

émergents où l'oncologie et le diabète sont respectivement les quatrième et sixième aires thérapeutiques en termes de ventes de médicaments en 2017.

Les spécialités pharmaceutiques traitant des maladies graves, prescrites par des médecins spécialistes et souvent à l'hôpital, comme par exemple les anti-cancéreux, les anti-TNFs, les antiasthmatiques, les immunostimulants et les antirétroviraux contre le VIH, représentent des ventes majeures en 2017 dans les marchés développés et continueront de croître dans les années à venir. C'est l'inverse dans les marchés « pharmergents » où la place des médicaments traditionnels, appartenant aux aires thérapeutiques de la douleur, du système nerveux central, des antibiotiques, de l'hypertension, du diabète et de la dermatologie, est prépondérante et oriente la dynamique de ces marchés.

Il est à noter que les vingt premières classes thérapeutiques des marchés développés concentrent environ 71 % des ventes de médicaments en 2017, alors qu'elles ne représentent que 45 % des ventes des marchés « pharmergents ». On constate donc une plus grande hétérogénéité des ventes au sein des différentes aires thérapeutiques des marchés émergents car 55 % des dépenses de médicaments ne concernent pas leurs vingt premières aires thérapeutiques.

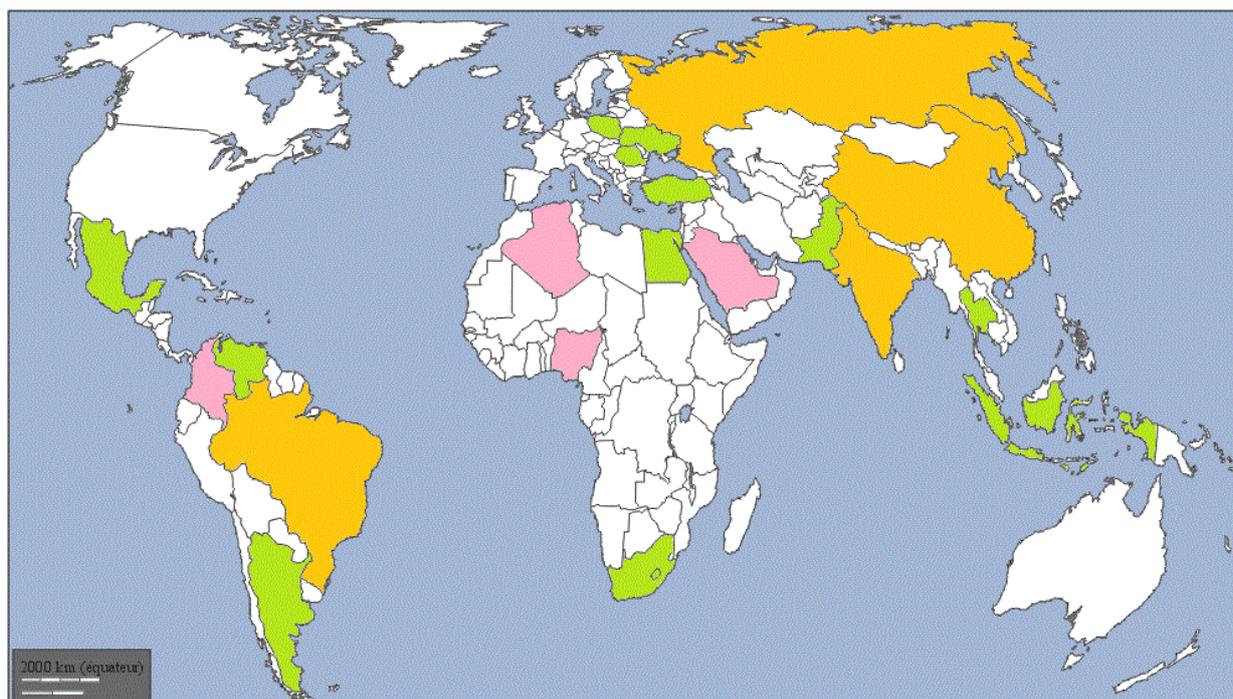
## 1.2 La croissance par les pays émergents

La définition de marché pharmaceutique émergent ou « pharmergent » classe les marchés selon la croissance attendue et apportée au marché mondial ; ce seuil est situé à 1 milliard de dollars de ventes supplémentaires entre 2013 et 2016. (3)

L'économie mondiale peut être divisée en secteurs développés ou émergents en fonction d'un seuil de 25 000 dollars de Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant. Les pays émergents dans le contexte du marché pharmaceutique sont qualifiés de « pharmergents » avec des prévisions de taux de croissance annuel de leur marché pharmaceutique d'environ 13 % entre 2012 et 2017, contre environ 2 % pour les marchés dits matures. Les pays « pharmergents » sont actuellement au nombre de 21 et ils sont caractérisés par une augmentation de leurs ventes annuelles de produits pharmaceutiques de 187 milliards de dollars entre 2012 et 2017, ce qui représente les deux tiers de la croissance du marché pharmaceutique mondial. Les marchés « pharmergents » représentaient un quart du marché pharmaceutique

mondial en 2012, et deviennent un tiers de ce même marché dès 2017 grâce à une croissance soutenue par des investissements publics et privés dans les systèmes de santé. Ceci permet aux populations d'accéder plus largement aux médicaments et à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques.

Les « pharmergents » peuvent eux-mêmes être divisés en 3 sous-catégories (ou tiers) en tenant compte de leur valeur ajoutée au marché pharmaceutique mondial entre 2012 et 2016, comme représenté dans la carte ci-dessous :



**Figure 3 : Carte représentant les marchés "pharmergents" (4)**

Tout d'abord, la Chine est devenue le second marché pharmaceutique mondial en 2016 et représente logiquement à elle seule le tiers 1 des « pharmergents » et presque la moitié de la croissance annuelle du marché des « pharmergents » avec une estimation d'environ 16,7 % de croissance entre 2012 et 2017. Cette augmentation est due à un investissement accru dans le domaine de la santé et à l'augmentation constante du pouvoir d'achat des patients chinois pouvant acheter des médicaments de plus en plus coûteux. De plus, le gouvernement chinois a mis

en place un plan quadriennal de 2012 à 2015 pour la prévention et le contrôle des maladies chroniques, qui représentent un gros volume de dépenses en Chine.

Ensuite, le Brésil, l'Inde et la Russie représentent le tiers 2 des « pharmergents » avec des taux de croissance estimés de leur marché pharmaceutique dépassant 10 % entre 2012 et 2017. Le Brésil rencontre actuellement un ralentissement de sa croissance économique et de l'inflation conjuguée à des mesures de limitation des dépenses de l'Etat. Mais la croissance de son marché pharmaceutique reste dynamique avec un taux de croissance estimé à environ 12,7 % entre 2012 et 2017, grâce aux dépenses accrues des patients, au marché des médicaments sans ordonnance et à l'augmentation des mesures de santé grand public. L'Inde enregistre quant à elle une croissance de son marché pharmaceutique estimée à environ 12,5 % entre 2012 et 2017 grâce à l'assurance santé qui couvre plus de la moitié de la population indienne depuis 2016 (l'Inde comptait en 2015 plus de 1,311 milliards d'habitants (5)). La Russie observe une croissance de son marché pharmaceutique estimée à 10,1 % entre 2012 et 2017 grâce à des investissements significatifs du gouvernement dans un système d'assurance maladie par l'intermédiaire d'un plan pour augmenter les dépenses de santé de 5,6 % du PIB en 2012, à 7,5 % en 2020.

Enfin, le tiers 3 des pays « pharmergents » est constitué de 17 pays, qui peuvent eux-mêmes être sous-divisés en deux sous-groupes en fonction de leurs dépenses pharmaceutiques par habitant excédant ou non 85 dollars en 2012. Il est à noter que l'Algérie, la Colombie, l'Arabie Saoudite et le Nigeria ont rejoint ce tiers 3 en 2013. Le tableau ci-dessous détaille la répartition et les différentes caractéristiques économiques des deux sous-groupes du tiers 3 des pays « pharmergents ».

	Dépenses pharmaceutiques > \$ 85 par habitant en 2012 (sous-groupe 1)	Dépenses pharmaceutiques < \$ 85 par habitant en 2012 (sous-groupe 2)
Pays du tiers 3	1) Pologne	1) Vietnam
	2) Argentine	2) Afrique du sud
	3) Turquie	3) Algérie
	4) Mexique	4) Thaïlande
	5) Venezuela	5) Indonésie
	6) Roumanie	6) Egypte
	7) Arabie Saoudite	7) Pakistan
	8) Colombie	8) Nigéria
		9) Ukraine
Population (2012)	397 millions	982 millions
PIB par habitant (\$)	14 900	5 900
Estimations de croissance du marché pharmaceutique entre 2012 et 2017	9 %	11 %
Estimations de ventes pharmaceutiques en 2017 (\$)	82 milliards	45 milliards

**Tableau 2 : Le marché pharmaceutique du tiers 3 des pays « pharmergents »  
(4)**

Les huit pays du sous-groupe 1 du tableau ci-dessus ont plus de la moitié de leur population qui vit en ville où les dépenses de santé y sont plus fortes malgré des mesures d'encadrement des prix plus contraignantes.

Les pays du sous-groupe 2 ont, quant à eux, plus de la moitié de leur population rurale (sauf pour l'Algérie et l'Afrique du sud) et un taux de pauvreté plus important. L'accès aux soins de santé y est plus difficile et les dépenses à la charge des patients plus fortes.

Les marchés « pharmergents » représentent les plus fortes opportunités de croissance pour l'industrie pharmaceutique. Mais la plus grande partie des revenus de grandes multinationales pharmaceutiques est issue d'un portefeuille constitué de médicaments innovants, bien que certaines entreprises fassent le choix stratégique de se diversifier dans les génériques ou les médicaments en libre accès par exemple. En ce qui concerne la stratégie d'investissement dans les marchés pharmaceutiques émergents, il faudra donc prendre en compte l'impact des génériques qui représentent la moitié des ventes et plus de la moitié de la croissance de ces marchés. (4)

En 2025, il est estimé que les 20 plus importants pays émergents représenteront ensemble 38 % du PIB mondial, 36 % de la consommation des ménages et 31 % du marché pharmaceutique, ainsi que les deux tiers de l'humanité. Avec ces perspectives et une croissance annuelle beaucoup plus importante dans les pays émergents, les chiffres d'affaires de ces 20 marchés pharmaceutiques devraient doubler en passant d'environ 245 milliards de dollars en 2015 à environ 490 milliards de dollars en 2025. Ceci est dû à l'émergence de systèmes de sécurité sociale, d'assurances de santé, au développement d'une classe moyenne plus aisée et à l'augmentation des maladies chroniques comme le diabète, le cancer ou les maladies neurodégénératives. Dans les dix prochaines années, presque un milliard de personnes rejoindront la classe moyenne des pays émergents et près de 51 % de la population en Asie du Pacifique devrait être couverte par une forme d'assurance maladie universelle dans les cinq à dix ans à venir. (6) Les risques vis-à-vis de la conformité réglementaire, l'environnement pharmaceutique et le contexte géopolitique doivent cependant être rigoureusement évalués.

### 1.3 Les pays « frontaliers » (4)

Certains pays géographiquement proches des « pharmergents » sont nommés pays « frontaliers », car ils ont le potentiel pour devenir des marchés pharmaceutiques de premier plan, susceptibles d'attirer les multinationales de l'industrie pharmaceutique qui sont à la recherche de nouvelles opportunités. De plus, les entreprises qui ont déjà une présence significative dans les marchés « pharmergents » ont déjà commencé à augmenter leurs investissements dans les marchés des pays « frontaliers », qui deviendront bientôt des leaders en termes de croissance du marché pharmaceutique. Les marchés « frontaliers » et les pays « pharmergents » les moins développés, comme le Vietnam, le Pakistan et le Nigeria, continueront d'offrir la promesse d'une forte population de patients conjuguée avec de forts taux de croissance malgré des systèmes de santé sous-développés et un environnement économique souvent difficile. Un positionnement stratégique dans ces zones géographiques ajoute de nouvelles perspectives économiques pour l'industrie pharmaceutique, comme le détaille le tableau ci-dessous.

Zones	Pays	Ventes* en 2012 (Mrd \$)	Total par zone en 2012 (Mrd \$)	Prévisions d'augmentation 2012-2017 (Mrd \$)	Ventes* en 2017 (Mrd \$)	Evolution ventes* 2012-2017 (%)
<b>Asie du pacifique</b>	Philippines	3,0	5,9	2,2	8,1	37,3
	Malaisie	1,6				
	Bangladesh	1,3				
<b>Amérique latine</b>	Chili	2,3	5,1	2,5	7,6	49,0
	Pérou	1,5				
	Equateur	1,3				
<b>Europe de l'est</b>	Kazakhstan	1,3	1,3	0,8	2,1	61,5
<b>Moyen - Orient</b>	Iran	2,6	4,7	1,7	6,4	36,2
	Emirats Arabes Unis	1,3				
	Liban	0,8				
<b>Afrique</b>	Maroc	1,2	3,7	1,9	5,6	51,4
	Tunisie	0,8				
	Ghana	0,8				
	Kenya	0,5				
	Ethiopie	0,4				
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>20,7</b>	<b>20,7</b>	<b>9,1</b>	<b>29,8</b>	<b>44</b>

\*Ventes de produits pharmaceutiques

**Tableau 3 : Les perspectives économiques du marché pharmaceutique des pays « frontaliers » (4)**

Les pays « frontaliers » représentaient en 2012 un total de 20,7 milliards de dollars de ventes pharmaceutiques. Selon les estimations d'augmentation des ventes pharmaceutiques, ces dernières devraient augmenter de 9,1 milliards entre 2012 et 2017 pour atteindre 29,8 milliards de dollars en 2017, soit une augmentation globale de 44 %. Ces pays se révèlent donc être des marchés très porteurs pour l'industrie pharmaceutique, pour y trouver de nombreux relais de croissance.

Les pays « frontaliers » d'Asie du pacifique représentent 3 pays (Philippines, Malaisie et Bangladesh) qui affichaient 5,9 milliards de dollars de ventes

pharmaceutiques en 2012. Avec une augmentation de 37,3 % des ventes, ces dernières atteignent 8,1 milliards de dollars en 2017. Notons la particularité de cette zone géographique, qui affiche en 2017 l'un des plus faibles taux d'évolution des ventes mais conserve sa première place en valeur des ventes pharmaceutiques des pays « frontaliers ».

L'Amérique latine (Chili, Pérou et Equateur) prévoit une augmentation de 49 % de ses ventes, passant de 5,1 milliards de dollars en 2012 à 7,6 milliards en 2017. Ainsi, l'Amérique latine se classe en 2017 au second rang des zones de pays « frontaliers » en termes de valeur des ventes pharmaceutiques.

L'Europe de l'est, représentée par le Kazakhstan, détient la première place en termes d'évolution des ventes pharmaceutiques avec une évolution de 61,5 %, passant de 1,3 milliards de dollars de ventes en 2012 à 2,1 milliards de dollars en 2017.

L'Afrique, qui est ici représentée par cinq pays (Maroc, Tunisie, Ghana, Kenya et Ethiopie), ne se place qu'en quatrième position en termes de prévisions de ventes pharmaceutiques pour 2017. Elle observe une hausse de ses ventes de 51,4 % passant de 3,7 milliards de dollars en 2012 à 5,6 en 2017, se classant en seconde position des zones de pays « frontaliers » avec les plus fortes évolutions de leurs ventes.

Enfin, le Moyen-Orient comptabilise pour les pays « frontaliers » trois pays (Iran, Emirats Arabes Unis et Liban) et affichait en 2012 un total de ventes pharmaceutiques représentant 4,7 milliards de dollars. En 2017, ce chiffre a augmenté de 36,2 %, et culmine à 6,4 milliards de dollars de ventes pharmaceutique.(4)

## **2. Aspect économique des exportations de médicaments depuis l'Union européenne (UE)**

### **2.1 Contexte économique mondial et exportations de médicaments**

En 2016, l'économie mondiale a enregistré une faible croissance de 2,2 %, marquée par un investissement faible, un ralentissement de la croissance du commerce extérieur et de forts niveaux d'endettement. Il s'agit de l'un des taux de croissance les plus faibles depuis la grande récession de 2009. (7)

La consommation mondiale de produits pharmaceutiques est orientée en fonction de différents facteurs démographiques et économiques comme :

- Le vieillissement rapide de la population et les risques associés de maladies chroniques,
- L'augmentation de l'urbanisation et des revenus,
- L'augmentation des dépenses des Etats pour protéger la santé publique,
- L'augmentation de la demande en traitements plus efficaces.

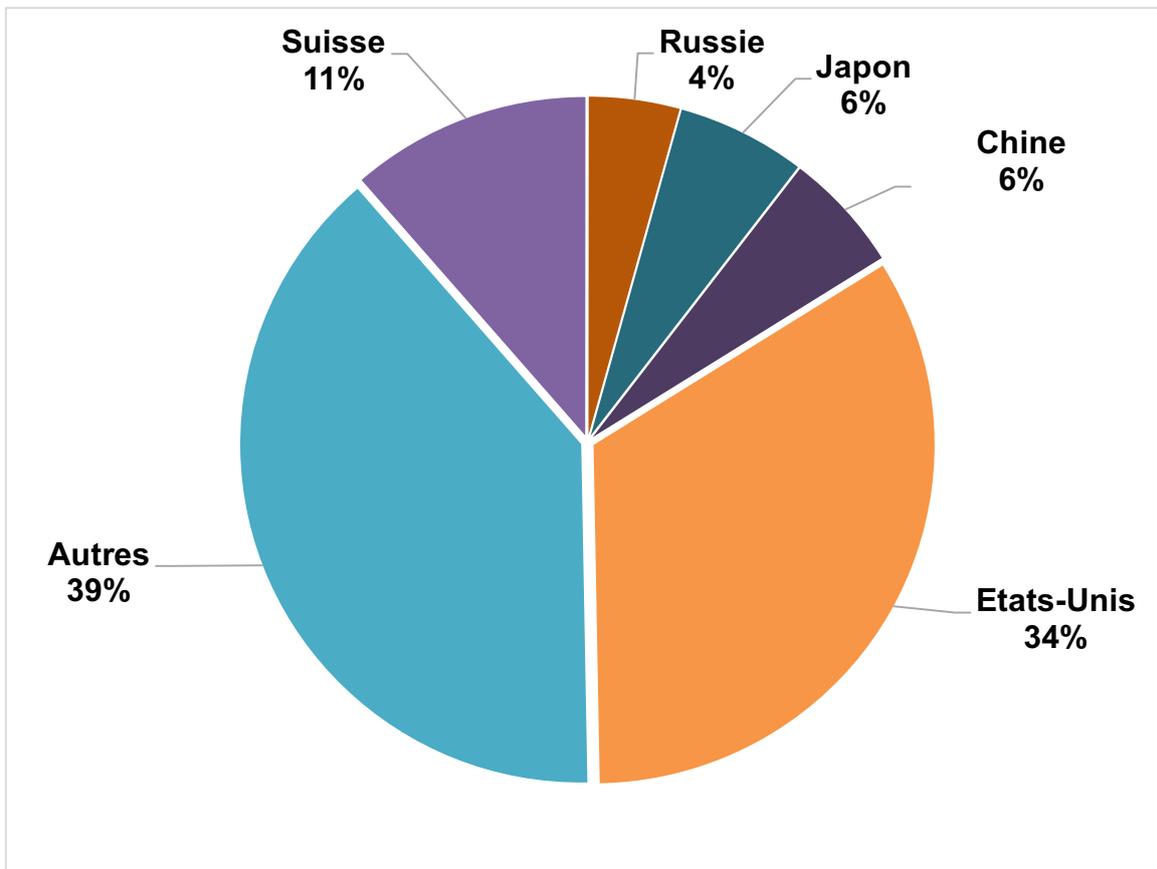
En tenant compte de la conjoncture économique en 2017, il est attendu que le marché pharmaceutique mondial atteigne 1,3 billions (1300 milliards) de dollars d'ici 2020, avec un taux de croissance annuel de 4,9 %. Les principaux marchés pharmaceutiques exportateurs à court terme continueront d'être les marchés matures comme l'Amérique du Nord, l'Europe de l'ouest et le Japon. Mais dans le même temps, la croissance du marché pharmaceutique mondial se déplace vers les marchés émergents comme l'Asie, l'Amérique latine et tous les marchés où les estimations de ventes pharmaceutiques doivent atteindre un taux de croissance à deux chiffres. La poursuite des réformes pour renforcer les droits de propriété intellectuelle et améliorer les procédures réglementaires de mise sur le marché des médicaments permettra à ces marchés de devenir très attractifs pour l'industrie pharmaceutique. (8)

## 2.2 Le marché européen

### 2.2.1 Etat des lieux

L'Union européenne à 28 Etats était en 2013 la première zone d'échanges de produits pharmaceutiques, loin devant les Etats-Unis, avec un chiffre d'affaires total d'environ 171 milliards d'euros, dont environ les deux tiers pour l'exportation. L'UE atteignit ainsi un excédent commercial record d'environ 56 milliards d'euros. La valeur totale du commerce extérieur de l'UE pour les produits pharmaceutiques avait plus que doublé au cours de la période 2003-2013 passant d'environ 76 milliards d'euros en 2003, à environ 171 milliards d'euros en 2013. Les échanges furent dominés par les exportations, qui furent en valeur environ deux fois plus importantes que les importations pour chaque année de 2003 à 2013. L'excédent commercial de l'UE est ainsi passé d'environ 23 milliards d'euros en 2003, à environ 56 milliards d'euros en 2013. En 2016, l'excédent commercial de l'UE pour les produits pharmaceutiques était d'environ 69 milliards d'euros. (9)

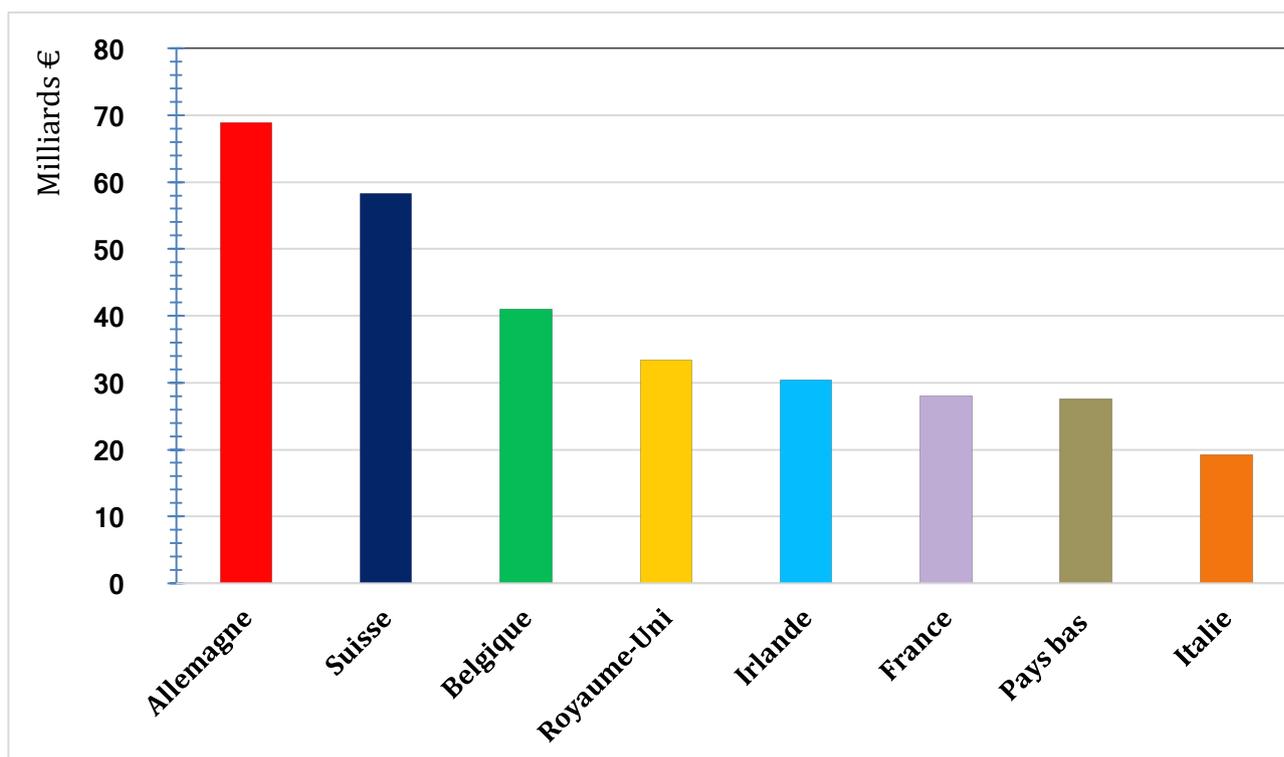
Des données plus récentes datant de 2016 concernant les cinq principaux pays où sont exportés les médicaments de l'UE sont présentées dans le diagramme ci-dessous.



**Figure 4 : Répartition des cinq principales destinations des exportations de médicaments depuis l'UE en 2016 (9)**

Les Etats-Unis sont le principal partenaire commercial avec des médicaments importés de l'UE à hauteur de 34 %, puis viennent la Suisse (11 %), le Japon et la Chine (6 % chacun) et enfin la Russie (4 %). (9)

En incluant la Russie, la Suisse et la Turquie, le Chiffre d'Affaires total des exportations européennes de médicaments s'élevait en 2015 à environ 365 milliards d'euros. L'historgramme ci-dessous représente le classement des pays européens exportant le plus de produits pharmaceutiques (en chiffre d'affaires).

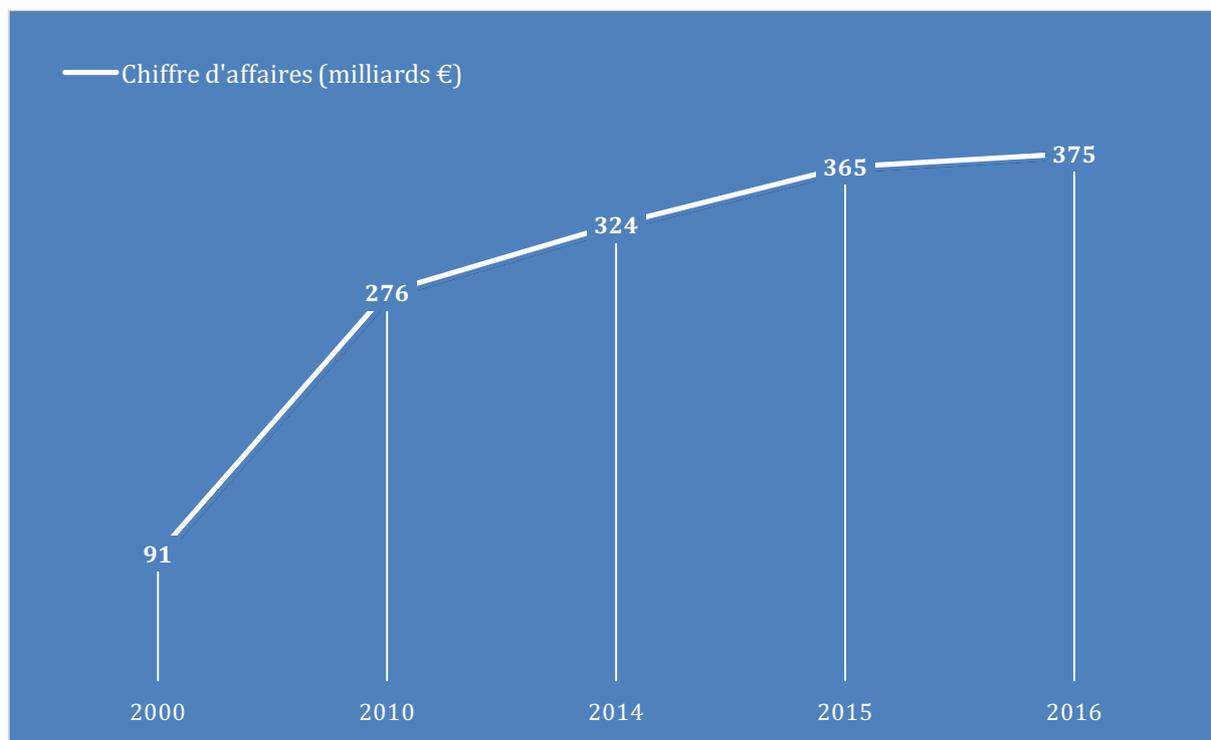


**Figure 5 : Chiffre d'affaires des exportations de produits pharmaceutiques en 2015 pour les pays européens leaders (9)**

L'Allemagne est en Europe le leader des exportations de médicaments avec environ 69 milliards d'euros de CA à l'export en 2015. La Suisse arrive en seconde position avec environ 58 milliards d'euros et la Belgique complète ce podium en arrivant troisième avec environ 41 milliards d'euros. La France est, quant à elle, le sixième pays avec environ 28 milliards d'euros de CA à l'export, soit moins de la moitié de l'Allemagne. Il est à noter que la France perd deux places dans ce classement par rapport à 2014.

## 2.2.2 Perspectives

L'histogramme ci-dessous montre l'évolution du CA des exportations européennes de produits pharmaceutiques de 2000 à 2016.



**Figure 6 : Chiffre d'affaires des exportations européennes de produits pharmaceutiques de 2000 à 2016 (9)**

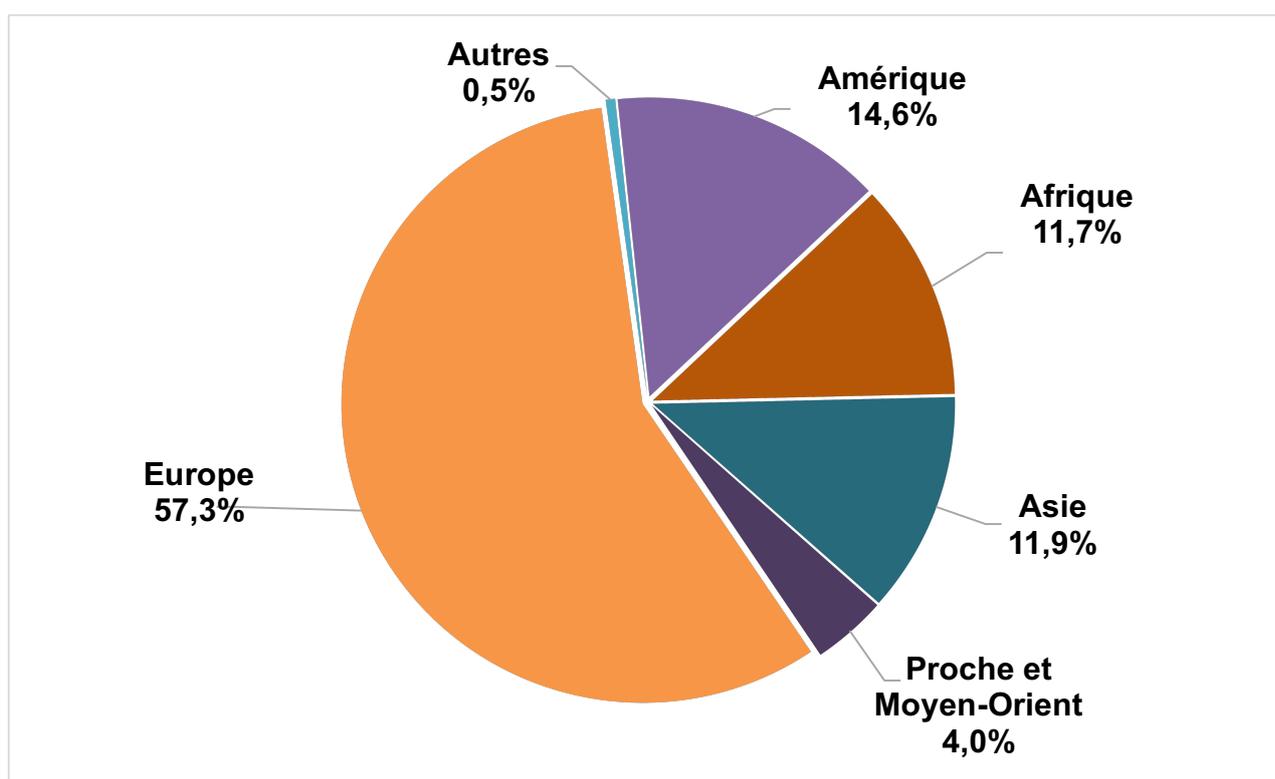
En 2016, le chiffre d'affaires des exportations européennes de produits pharmaceutiques était d'environ 375 milliards d'euros, en croissance de seulement 2,7 %, alors que la croissance du CA en 2015 était d'environ 11 %. Le chiffre d'affaires des exportations européennes de produits pharmaceutiques est globalement en constante augmentation, mais avec une croissance ralentie à partir de 2010. (9)

## 2.3 Le marché français

### 2.3.1 Etat des lieux

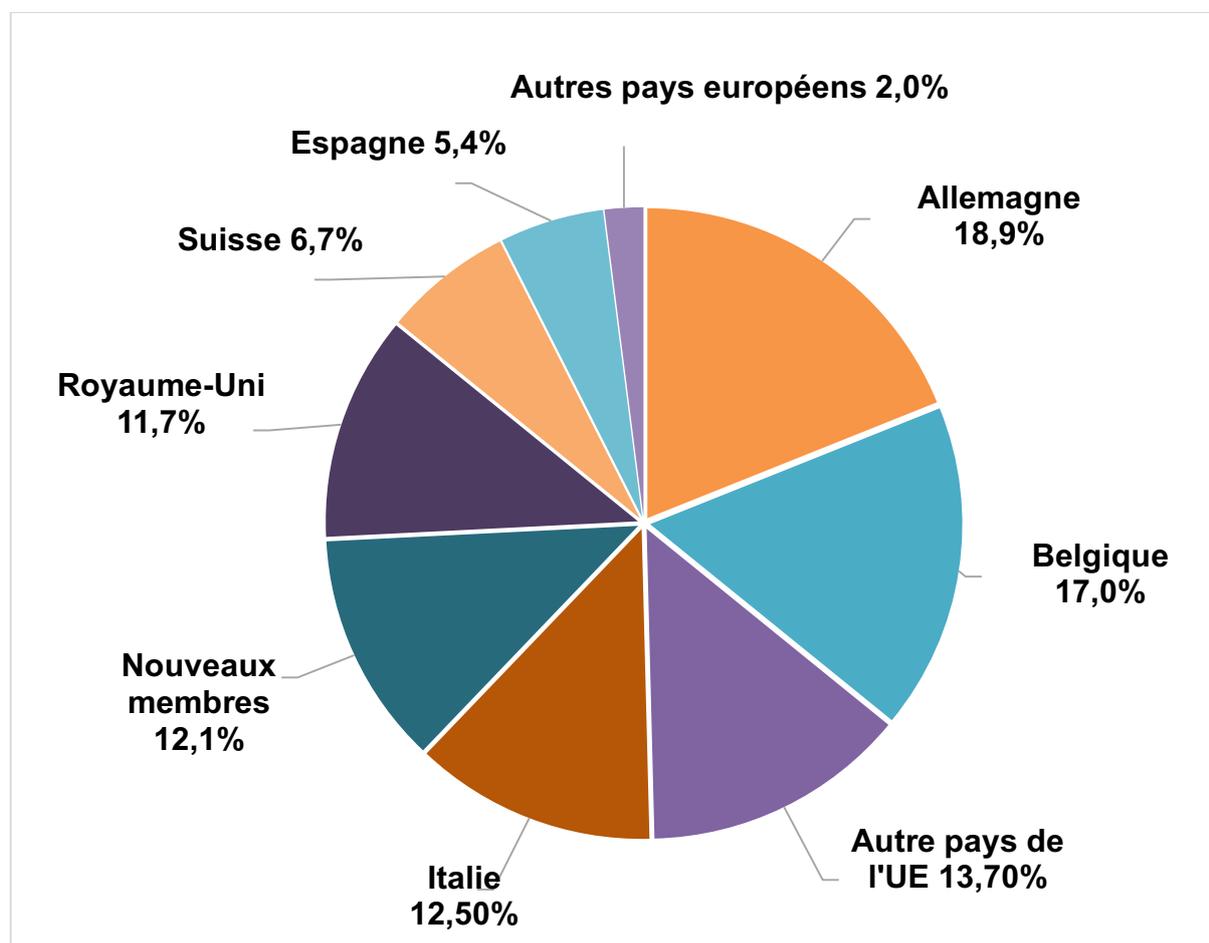
En 2016, le chiffre d'affaires total (exprimé en PFHT) des médicaments en France était estimé à plus de 54 milliards d'euros, dont environ 26 milliards d'euros à l'exportation (soit environ 48 %). L'excédent commercial (exportations – importations) dégagé par les médicaments en France en 2016 était d'environ + 7,6 milliards d'euros, stable par rapport à 2015, alors que le solde global de la balance commerciale française est de - 48 milliards d'euros. Le médicament représente le quatrième plus important contributeur à l'excédent de la balance commerciale française. (10)

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des exportations françaises de médicaments par zone géographique en 2016 :



**Figure 7 : La répartition des exportations françaises de médicaments par zone géographique en 2016 (10)**

En 2016, les exportations de médicaments français vers le continent européen représentaient 14,8 milliards d'euros, soit environ 57 % des médicaments exportés, la plaçant première destination privilégiée des exportations françaises. Le diagramme ci-dessous présente le détail par pays européen.



**Figure 8 : La structure des exportations françaises de médicaments en Europe en 2016 (10)**

Concernant les exportations françaises de médicaments uniquement vers le continent européen en 2016 : il faut savoir que l'UE à 28 représente plus de 86 % de ces exportations. En détails, les principaux pays importateurs de médicaments français sont l'Allemagne (18,9 %), la Belgique (17 %), l'Italie (12,5 %), le Royaume-Uni (11,7 %), Suisse (6,7 %) et l'Espagne (5,4 %).

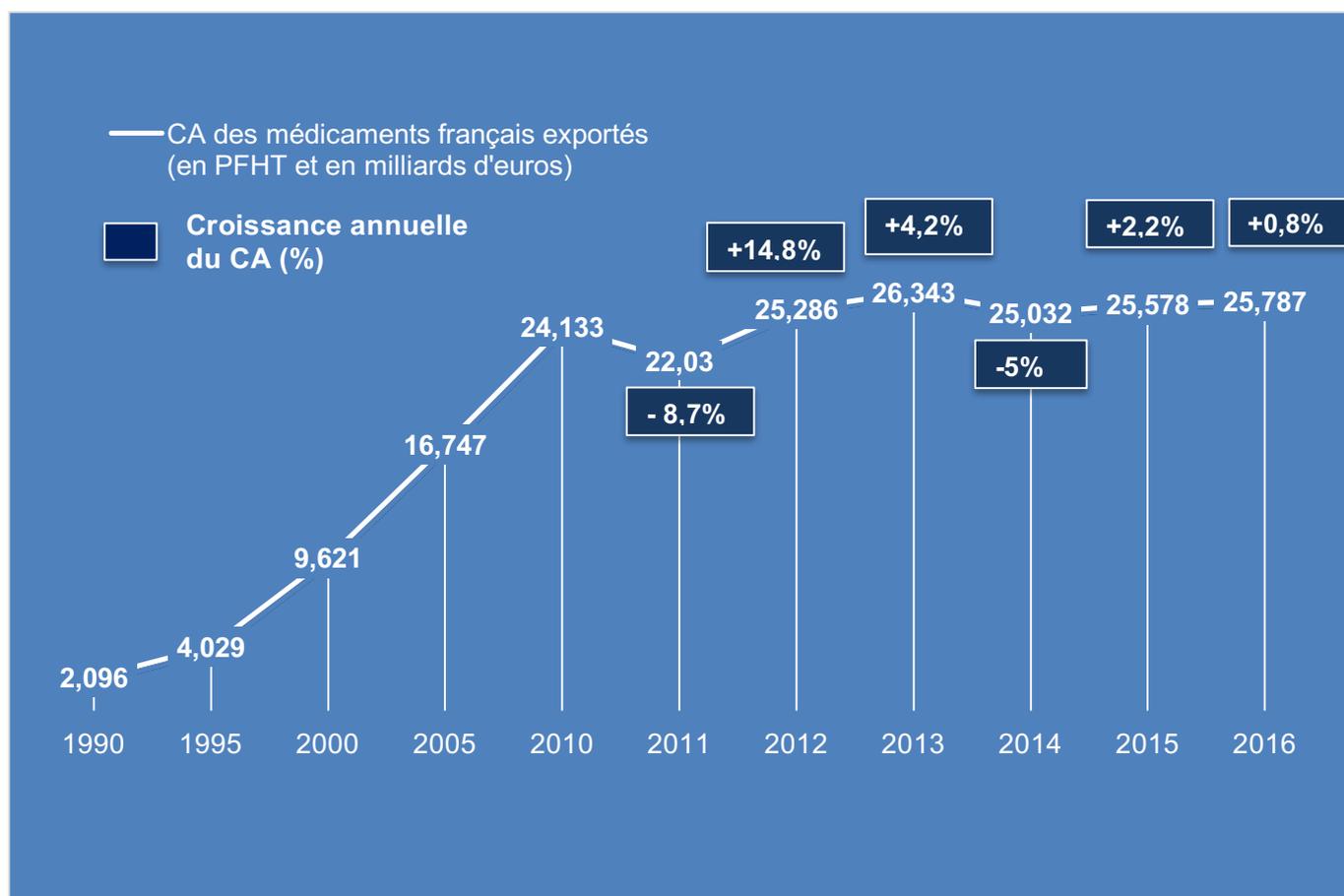
L'Amérique (incluant les Etats-Unis, le Canada et l'Amérique latine) est la deuxième zone géographique vers laquelle la France exporte le plus de médicaments avec

environ 15 % des exportations. Les Etats-Unis, portés par une croissance économique soutenue, sont en 2016 le premier pays destinataire des exportations françaises de médicaments avec 2,681 milliards d'euros (devant l'Allemagne), en croissance de 8 % sur un an.

L'Afrique représente 11,7 % des exportations françaises de médicaments avec l'Algérie en tête qui représente 581 millions d'euros en 2016. L'Asie représente 11,9 % de ces mêmes exportations avec la Chine comme plus gros importateur qui représente 803 millions d'euros de médicaments provenant de France. Le Proche et Moyen-Orient représente 4 % des exportations françaises de médicaments avec l'Arabie Saoudite et la Turquie comme plus importants importateurs de médicaments français en valeur pour cette zone. Cependant, la vigilance est préférable dans un contexte de concurrence entre Etats, accrue par une augmentation des politiques de protectionnisme économique dans de nombreux pays émergents. En effet, ces pays appliquent de plus en plus une stratégie de préférence nationale pour les appels d'offres publics, d'interdiction d'importation pour les produits dont les génériques sont fabriqués localement, de remise en cause de certains droits de propriétés intellectuelles et d'incitation à la production locale pénalisant les importations à partir de la France. (10)

### 2.3.2 Perspectives

L'évolution du CA des médicaments français exportés en PFHT de 1990 à 2016 est représentée dans l'histogramme ci-dessous :



**Figure 9 : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments (incluant les sérums et vaccins) français à l'export de 1990 à 2016 (10)**

Entre 1990 et 2010, les exportations françaises de médicaments ont été multipliées d'un facteur 12 en passant d'environ 2 milliards d'euros à environ 24 milliards d'euros, ce qui représente la plus forte augmentation des vingt-cinq dernières années.

L'année 2011 marque le plus fort recul du CA des médicaments français à l'export avec une décroissance de - 8,7 % dans un contexte de crise économique mondiale, mais l'activité rebondit immédiatement ensuite en 2012 avec la plus forte croissance

des cinq dernières années : + 14,8 %. Cette croissance est entretenue en 2013 avec + 4,2 %, avant de subir une décroissance de - 5 % en 2014.

En 2015 et 2016, on observe une croissance de ce même CA à l'export avec respectivement + 2,2 % et + 0,8 %. Cette légère remontée offre un regard plutôt optimiste sur l'avenir avec un chiffre d'affaires de nouveau en croissance, alors que les raisons de sa décroissance en 2014 sont toujours d'actualité : un prix français des médicaments en baisse, une perte d'attractivité de la production française pour de nouveaux médicaments et un développement de fabrications locales dans les pays émergents. Le marché français semble donc faire face et se relever lentement, même s'il n'a toujours pas atteint le même niveau qu'en 2013.

### **3. Le cadre réglementaire des exportations de médicaments**

#### **3.1 Définitions**

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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 leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. (11)

D'un point de vue économique, les exportations de médicaments sont les ventes déclarées par les entreprises du médicament à l'exportation (c'est à dire hors du pays de résidence) et qui comprennent les livraisons intracommunautaires. (12)

Rappelons enfin que l'UE, créée le 1<sup>er</sup> janvier 1993 par l'application du Traité de Maastricht, prend le relais dans la construction européenne de la Communauté Economique Européenne. L'UE est une union intergouvernementale, mais n'est pas un Etat destiné à se substituer aux États membres existants. Il s'agit d'une entité juridique indépendante des États qui la composent et dispose de compétences propres (politique agricole commune, pêche, politique commerciale, etc.), ainsi que des compétences qu'elle partage avec ses États membres. Elle est reconnue comme étant une organisation internationale. Sur le plan économique, elle dispose d'une

union douanière, ainsi que pour les États membres appartenant à la zone euro, d'une monnaie unique, l'euro. L'UE est donc une structure supranationale hybride, empreinte à la fois de fédéralisme et d'inter-gouvernementalisme. En 2017, les pays de l'Union européenne sont au nombre de 28. (13)

### 3.2 Les réglementations internationales

#### 3.2.1 Le système Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de certification de la qualité des produits pharmaceutiques (14) (15)

L'OMS définit un système complet d'assurance de la qualité, applicable aux produits finis pharmaceutiques devant être administrés à l'homme, fondé sur :

- Un système fiable d'homologation (système statutaire d'approbation exigé au niveau national avant toute mise sur le marché) et d'analyse indépendante du produit fini,
- La certitude obtenue par l'intermédiaire d'inspections indépendantes que l'ensemble des opérations de fabrication sont réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les BPF comprennent des normes internationalement reconnues et respectées, que tous les États membres sont priés d'adopter et d'appliquer. Le contenu des BPF est en adéquation avec les normes adoptées par les pays membres de la Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques et d'autres grands pays industrialisés. Elles constituent aussi le socle du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, qui a été recommandé pour la première fois en 1969 dans la résolution WHA22.50 de la vingt-deuxième assemblée mondiale de la santé. La première édition du système a été publiée en 1975 et a fait l'objet de deux révisions depuis. En 2000, 142 États membres participaient au système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques. (14)

Ce système repose sur l'instrument administratif décrit ci-dessus, auquel chaque État membre participe (sur simple demande d'une organisation intéressée pour la commercialisation d'un produit fini donné) en fournissant aux autorités sanitaires compétentes d'un autre État membre une attestation indiquant :

- Si un produit pharmaceutique particulier est autorisé à la mise sur le marché dans la juridiction de l'autorité sanitaire compétente et, sinon, la raison pour laquelle l'autorisation n'a pas été donnée,
- Si le site de production, où le produit pharmaceutique est fabriqué, est soumis à intervalles appropriés à des inspections vérifiant que le fabricant se conforme aux BPF recommandées par l'OMS,
- Si l'ensemble des informations présentées sur le produit, y compris étiquetage et notice, est actuellement autorisé dans le pays certificateur.

Dans le cadre du système OMS de certification de la qualité, trois types de documents peuvent être demandés :

- 1) Un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) : il renseigne sur le statut d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le pays exportateur, sur le respect des BPF par le fabricant responsable de la libération des lots et sur l'information relative au produit destinée aux professionnels de santé au grand public et approuvée dans le pays exportateur.
- 2) Une déclaration concernant le statut d'AMM : il confirme ou non son obtention dans le pays exportateur.
- 3) Un certificat de lot de produit pharmaceutique : il atteste la qualité et la date limite d'utilisation, et mentionne pour un lot déterminé les limites des paramètres de spécifications approuvés du produit fini ainsi que les résultats d'une analyse complète de ce lot lors de sa mise sur le marché en utilisant les techniques analytiques approuvées du produit fini. (15)

### 3.2.2 La liste consolidée des Nations Unies (16)

Cette liste élaborée par l'Organisation des Nations Unies regroupe les produits pharmaceutiques pour lesquels les autorités de santé d'un de ses pays membre leur ont attribué l'un des statuts suivants :

- Interdit : le produit pharmaceutique a été commercialisé puis interdit d'utilisation et / ou retiré du marché sur ordre de l'autorité nationale compétente, en lien avec sa sécurité et son utilisation.
- Retiré du marché : le produit pharmaceutique a été commercialisé puis interdit d'utilisation et / ou retiré du marché dans un ou plusieurs pays par une action volontaire du fabricant, en lien avec sa sécurité et son utilisation.
- Soumis à des restrictions sévères et dont :

- La substance active est contrôlée plus rigoureusement que les conventions en vigueur.
  - La substance active est soumise à un dosage limite dans les formes pharmaceutiques.
  - La substance active est approuvée par une autorité nationale compétente et est soumise à des restrictions d'utilisation pour une proportion substantielle de la population cible de patients, en lien avec sa sécurité.
- Non approuvé : une demande d'enregistrement a officiellement été déposée auprès d'une autorité nationale compétente qui l'a refusée pour un motif en lien avec sa sécurité.

Au final, l'intérêt de cette liste pour une autorité importatrice de médicament est de pouvoir la consulter comme source d'information dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM ou d'une révision de la liste des médicaments autorisés sur le territoire national. Ces informations reposent cependant largement sur la bonne volonté de chaque autorité de santé à déclarer les nouvelles décisions réglementaires auprès de l'OMS. (16)

### 3.3 Les textes en vigueur au niveau communautaire

#### 3.3.1 Directive 89 / 341 / CEE (17)

Dans une volonté de transparence suite à la résolution du Parlement européen du 13 juin 1986 relative à l'exportation des produits pharmaceutiques, il a été décidé que des mesures devaient être prises pour améliorer l'information des pays tiers sur les conditions d'utilisation des médicaments dans les Etats membres de l'UE.

Dans le cadre de la Directive 89 / 341 / CEE du 3 mai 1989, il est mentionné que les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est exigée même si le médicament n'est fabriqué qu'en vue de son exportation.

À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède

cette autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats ils doivent respecter les conditions énoncées ci-après :

- Les Etats membres tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'OMS.
- Ils fournissent pour les médicaments destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire, le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé.
- Lorsque le fabricant ne possède pas d'AMM, ils fournissent aux autorités compétentes, pour établir le certificat visé, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible. (17)

Rappelons que dès qu'un fabricant de produit fini est renseigné (en rubrique 3.2.P.3.1 du dossier de demande d'AMM), il convient de vérifier sur la base de données EudraGMP les références actuelles de l'autorisation de fabrication et du certificat BPF en vigueur.

### 3.3.2 Directive 2001 / 83 / CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (18)

Toute personne exportant des médicaments est qualifiée de grossiste d'après la Directive 2001 / 83 / CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001. En effet, cette directive définit la distribution en gros des médicaments à usage humain dans la communauté européenne comme toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public.

De plus, un grossiste doit être titulaire d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments, précisant le lieu pour lequel elle est valable. Enfin, le titulaire de cette autorisation doit se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution. (18)

### 3.4 Les textes en vigueur au niveau national (France) (19) (20)

Au niveau français, le cadre réglementaire des exportations de médicaments est défini par l'article L. 5124-11 du CSP : tout établissement pharmaceutique situé en France et exportant un médicament doit demander à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de certifier qu'il possède

l'autorisation d'ouverture (mentionnée à l'article L. 5124-3), celle-ci étant délivrée par l'ANSM. (19)

Les établissements pharmaceutiques pouvant exporter les médicaments qu'ils vendent en dehors du territoire national, à l'exception des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, sont précisés à l'article R. 5124-4 du CSP. Il s'agit des fabricants, des importateurs, des exploitants, des dépositaires et des grossistes-répartiteurs.

Les destinataires de ces exportations ne peuvent être que des personnes physiques ou morales autorisées à exercer des activités analogues ou habilitées à dispenser les médicaments ou produits concernés dans les Etats membres de la communauté européenne ou inclus dans l'accord sur l'espace économique européen.

Dans le cas des exportations vers des pays tiers à l'UE ou non inclus dans l'accord sur l'espace économique européen, les destinataires ne peuvent être que des personnes autorisées ou habilitées à recevoir les médicaments en vue de la distribution en gros ou de la dispensation au public dans ces pays. (20)

Il est à noter qu'un avis aux demandeurs relatif aux déclarations d'exportation de médicaments à usage humain a été publié sur le site internet de l'ANSM en mars 2017. (21)

#### 3.4.1 Médicaments possédant une AMM (22) (23)

A ce jour, les médicaments ayant obtenu une AMM en France ne sont soumis à aucune démarche particulière au niveau du CSP, sauf pour les substances classées comme stupéfiants ou psychotropes.

Le directeur général de l'ANSM doit délivrer une autorisation spéciale pour chaque opération d'exportation pour des stupéfiants conformément à l'article R. 5132-78 du CSP et pour des psychotropes conformément à l'article R.5132-92 du CSP. Ces documents doivent être conservés trois ans.

L'exportateur doit mentionner dans la demande d'autorisation d'exportation de stupéfiants ou de psychotropes les informations suivantes :

- Informations sur l'exportateur : nom, adresse, numéro de l'autorisation le cas échéant, nom et adresse du site de stockage si différents,
- Informations sur les produits à exporter : dénomination et présentation, quantité et numéro CIP,
- Teneur en base anhydre de la totalité de l'exportation (en grammes),
- Justification de l'exportation,
- Informations sur le destinataire : nom et adresse,
- Bureau de douane de sortie et commissionnaire en douane,
- Mode de transport. (22) (23)

Il existe aussi le Certificat de Libre Vente (CLV) qui ne concerne que les médicaments ayant obtenu une AMM en France (à la différence du CPP), accordée par l'ANSM à travers une procédure nationale, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, car il atteste de la validité de l'AMM et des conditions de fabrication du médicament exporté au moment où il est demandé. (26) (24)

Il sera émis un document pour chaque Code Identifiant de Présentation (CIP) de médicament et par pays importateur. Le pays de destination doit figurer sur le document auquel sont joints le résumé des caractéristiques du produit en vigueur ainsi que la notice pour le patient à jour. La validité de ce document est de 3 ans et tout comme le CPP, le CLV est émis par la Chambre de Commerce et d'Industrie (CCI) Paris Ile-de-France depuis le 5 octobre 2015. Son tarif de base a été fixé à 75 euros par CLV émis avec un délai de traitement de 10 jours ouvrés. (25)

#### 3.4.2 Médicaments ne possédant pas d'AMM : déclaration d'exportation (19) (26)

L'ANSM peut aussi, pour des raisons de santé publique, interdire l'exportation de médicaments qui ne bénéficient pas d'une AMM ou qui sont susceptibles de faire courir aux patients concernés des risques non proportionnés aux bénéfices escomptés.

Ensuite, l'ANSM interdit l'exportation de médicaments dont l'AMM a été suspendue ou retirée pour des motifs de santé publique ou dont l'AMM n'a pas été renouvelée pour les mêmes raisons.

Selon l'article L5124-11 du CSP, lorsqu'un médicament exporté ne bénéficie pas d'une AMM, l'établissement pharmaceutique qui l'exporte fournit à l'ANSM une déclaration d'exportation initiale expliquant les raisons pour lesquelles cette AMM n'est pas disponible. L'ANSM communique ensuite ces raisons au ministre chargé de la santé du pays importateur. (19)

L'article R5121-135 du CSP précise que la déclaration est adressée à l'ANSM par l'établissement pharmaceutique exportateur avant l'exportation du médicament lorsqu'il s'agit de la première exportation de ce médicament vers l'Etat d'importation. Cette déclaration devra être accompagnée d'un dossier comprenant :

- Nom, dosage et forme pharmaceutique du médicament,
- Indications thérapeutiques,
- Présentation,
- Toutes informations pharmacologiques, toxicologiques et cliniques permettant d'apprécier les risques liés à son utilisation,
- Toutes informations chimiques, technologiques, pharmaceutiques et biologiques permettant de garantir la qualité des médicaments et notamment les méthodes de fabrication et de contrôle. (26)

Une déclaration d'exportation validée par l'ANSM reste en vigueur tant qu'aucune modification n'est apportée aux informations qu'elle contient. Une demande de déclaration d'exportation complémentaire devra être envoyée à l'ANSM en cas de modification.

En revanche, il est étonnant de constater que lorsqu'il s'agit d'une exportation de médicament ne possédant pas d'AMM en France vers un Etat membre de l'UE, la déclaration d'exportation préalable n'est pas exigée. (19)

#### 4. Les stratégies réglementaires d'exportation des médicaments

L'exportation d'un médicament ayant obtenu une AMM en France s'appuie sur cette AMM en complément de l'obtention d'une AMM dans le pays importateur, à l'exception des stupéfiants et psychotropes qui nécessitent en plus une autorisation d'exportation préalable.

Certains documents peuvent néanmoins être exigés par les autorités de santé des pays importateurs tiers à l'UE et l'anticipation de ces requêtes permet une soumission, voire approbation, accélérée d'activités réglementaires.

Les médicaments permettant de soigner des pathologies répondant à des besoins médicaux non couverts, comme par exemple certains cancers, le virus de l'immunodéficience humaine ou les maladies pédiatriques, sont susceptibles d'accéder à des statuts permettant une mise sur le marché dans des conditions optimales et accélérées.

La reconnaissance des droits de propriété intellectuelle et la possibilité d'obtenir une période d'extension de la protection des données de l'AMM sont également décisifs dans l'élaboration par une entreprise pharmaceutique d'une stratégie réglementaire d'enregistrement, notamment vers les pays émergents.

##### 4.1 Demande d'avis scientifique (27) (28)

En France, les demandes d'avis scientifiques auprès de l'ANSM sont facultatives et ont été mises en place pour favoriser le développement de nouveaux médicaments innovants ou répondant à un besoin thérapeutique non couvert, en s'appuyant sur :

- Les spécificités du produit en développement,
- Les dernières connaissances disponibles en termes de pathologie, de population cible et de traitements existants. (27)

Ce type d'interaction avec les autorités locales compétentes n'existe pas dans tous les pays émergents mais peut être sollicité sous diverses formes dans les pays suivants (liste non exhaustive) :

- Argentine : le « Programme on Healthcare and Medicine Products' Innovation Support » ouvre une possibilité pour que les professionnels de l'autorité

nationale de santé (ANMAT) évaluent en amont les données soumises dans le cadre d'un projet proposé concernant des thérapies et technologies innovantes. En cas d'initiation d'un nouvel essai clinique un « pre-authorization meeting » peut être sollicité.

- Brésil : « technical meeting » à travers l'ANVISA's Electronic System.
- Chine : procédure formelle d'avis scientifique auprès du Center for Drug Evaluation avant une demande de soumission ou au cours d'un essai clinique pour certains types de médicaments :
  - o Médicaments dérivés de végétaux, animaux ou minéraux absents du marché chinois,
  - o Nouveaux produits chimiques ou biologiques non enregistrés dans le monde.
- Inde : il n'existe pas de procédure formelle d'avis scientifique mais en pratique, il est possible de consulter le Drug Controller General.
- Indonésie : un avis scientifique peut être demandé auprès du National Committee on Drug Evaluation pour les nouvelles entités chimiques, nouveaux produits en Indonésie et produits biologiques ou bio-similaires.
- Mexique : il n'existe pas de procédure officielle de demande d'avis scientifique mais des réunions avec la direction du Drugs Control Office peuvent être sollicitées. Une réunion technique auprès du comité des nouvelles molécules de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) préalable à toute demande d'AMM pour de nouveaux principes actifs est cependant obligatoire avant soumission d'un dossier. Enfin, une demande écrite de consultation technique peut être faite auprès du Drugs Control Office.
- Thaïlande : une demande d'avis administratif et scientifique peut être faite durant le développement initial ou avant la demande d'AMM. (28)

Un avis scientifique peut notamment permettre d'obtenir un accord *à priori* sur les différents tests et études à effectuer pour réaliser le développement clinique et pharmaceutique dans les meilleures conditions : durée de l'étude, choix d'un comparateur, des objectifs de l'étude et du nombre de sujets à inclure. Le futur dossier d'AMM sera d'autant plus robuste, permettant d'éviter de futures questions de la part de ces mêmes autorités de santé.

## 4.2 Désignation orpheline

D'après le règlement N°141 / 2000 du Parlement et du Conseil européen du 16 décembre 1999, un médicament ne peut être désigné d'orphelin que s'il satisfait aux conditions suivantes :

- Etre destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.
- Qu'il 'n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. (29)

L'Orphan Drug Designation (ODD) ou désignation orpheline n'est pas un statut réglementaire très répandu dans les pays émergents et lorsqu'il existe, chaque pays possède sa propre réglementation, ses critères d'éligibilité et un marché unique. Il faut savoir qu'il n'existe pas de définition officielle des maladies rares au niveau international.

Le processus d'obtention d'une AMM avec une désignation orpheline peut s'avérer long et compliqué dans n'importe quel pays. En fonction de la quantité de données cliniques exigées, le processus de désignation orpheline peut prendre plusieurs années pour être finalisé. Malgré cela, quand ce statut existe dans un pays, il est intéressant pour un laboratoire de mettre au point une stratégie pour essayer de l'obtenir avant l'AMM, car il peut offrir de nombreux avantages :

- Simplification de la procédure d'enregistrement, incluant l'approbation en revue accélérée ou « fast track », la dispense de frais et l'accès à un protocole d'assistance,
- Exemption de taxe et attribution de subventions financières pour la recherche et le développement,

- Exclusivité de marché du médicament orphelin pour plusieurs années durant lesquelles aucun autre médicament ne pourra être autorisé dans la même indication,
- Mise à disposition auprès des patients avant l'obtention de l'AMM,
- Subventions pour la recherche clinique. (30)

Il est attendu que le marché des médicaments orphelins dans les pays émergents croisse car de plus en plus de gouvernements s'y intéressent, particulièrement en Asie. Singapour a, par exemple, déjà mis en œuvre une réglementation pour promouvoir la recherche de ces médicaments. La Chine, et plus particulièrement l'Inde, qui est très impactée par les maladies rares, sont en train de suivre la même voie en préparant activement les réglementations et les incitations pour le développement des médicaments orphelins. (31)

On peut également espérer au Moyen-Orient, avec le développement économique et l'amélioration du système de santé, que l'accent sera mis sur les maladies rares et les médicaments orphelins. (32)

En Amérique latine, le Mexique, l'Argentine, le Chili et la Colombie utilisent la définition européenne du médicament orphelin, tandis que le Brésil utilise sa propre définition et que le Pérou a des projets de loi à l'étude sans pour autant avoir défini les maladies rares ou les médicaments orphelins. Ces pays se sont penchés tardivement sur ces questions, seulement à partir de 2010. (33)

#### 4.3 Protection des droits de propriété intellectuelle

L'existence ou non d'une réglementation pour la protection intellectuelle des médicaments dans les pays émergents a un impact sur l'accès de ces marchés à l'innovation. Un brevet d'invention est le plus souvent déposé rapidement après la découverte d'une nouvelle molécule (avant la réalisation de certains essais précliniques). La durée de protection est au final de 20 ans à partir du jour de dépôt, si les taxes ont été payées chaque année. L'obtention d'une AMM ayant généralement lieu plusieurs années après le début de la date effective de protection par un brevet, il ne reste en moyenne pas plus de 10 ans de protection à couvrir au moment de la mise sur le marché. Pour contrebalancer ce désavantage, les fabricants peuvent demander un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui

prolonge le brevet au maximum pour 5 années complémentaires (seulement pour les indications autorisées du médicament). La durée effective du brevet pourra aller jusqu'à 15 ans maximum, seulement si cette demande est déposée dans les 6 mois après l'obtention de l'AMM.

Par ailleurs, pour obtenir une AMM, les laboratoires pharmaceutiques soumettent de grandes quantités de données précliniques et cliniques. Ces données coûtent très cher à produire et les fabricants de médicaments génériques pourront utiliser une grande partie de ces mêmes données pour obtenir l'approbation de leurs médicaments, dès lors que la durée de protection des données sera échu. La protection des données permet de se prémunir contre leur utilisation par des génériqueurs. Cette durée est de 8 ans pour l'Union européenne. Deux années supplémentaires de protection des données dites « d'exclusivité commerciale » peuvent être accordées, durant lesquelles il pourra être fait référence au dossier d'AMM du médicament princeps mais l'obtention de l'AMM pour le générique ne pourra avoir lieu qu'à l'issue de ces 2 ans. Ce qui veut dire en pratique qu'un générique pourra déposer une demande d'AMM « allégée » (c'est-à-dire accordée sur la base d'un dossier ne comportant pas de nouvelles données précliniques ou cliniques, les essais sur le princeps étant considérés comme suffisants) après 8 ans mais ne pourra le mettre sur le marché qu'au terme des 10 ans d'exclusivité commerciale du princeps. Une année complémentaire de protection des données peut être octroyée si une nouvelle indication thérapeutique a été obtenue durant les 8 années initiales de protection des données.

L'octroi d'une période d'exclusivité des données par un brevet et l'existence de procédures d'extension de la durée de protection différent d'un pays émergent à un autre. L'Asie et l'Amérique du sud sont des défis pour les laboratoires pharmaceutiques car ils présentent des environnements réglementaires variés et changeants sur ces thématiques en fonction des pays. Singapour, la Malaisie, la Thaïlande, le Vietnam et le Chili octroient par exemple une période d'exclusivité des données tandis que les Philippines, le Cambodge, l'Indonésie, l'Argentine, le Brésil et le Mexique ne prévoient pas de telles dispositions. Singapour et le Chili prévoient également dans leur réglementation une extension de la durée de protection du brevet en demandant une « patent term extension ». La compréhension et l'anticipation de ces problématiques dans chaque pays émergent permet d'élaborer au mieux des stratégies de mise sur le marché adaptées à chaque situation. (34)

## **Partie 2 : La complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie des médicaments dans les pays émergents**

## **1. La diversité des exigences réglementaires pour l'enregistrement d'un médicament dans les pays émergents**

L'enregistrement d'un médicament est une tâche complexe qui s'avère difficile et coûteuse dans de nombreux pays émergents. Ces derniers possèdent des réglementations pharmaceutiques non harmonisées et par conséquent une grande diversité d'exigences réglementaires. De la même manière que les autorités réglementaires des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon qui ont adopté le format dit Common Technical Document (CTD) sous l'impulsion de l'ICH (International Conference on Harmonisation), plusieurs pays asiatiques et du Golfe sont en train d'harmoniser leur réglementation pharmaceutique comme The Association of South East Asian Nations (ASEAN) et The Gulf Co-operation Council (GCC).

En considérant les pays émergents en cours d'harmonisation de leur réglementation pharmaceutique et géographiquement proche, un laboratoire pharmaceutique peut clairement distinguer plusieurs zones de pays émergents comme :

- L'Asie du sud-est avec l'ASEAN,
- Les pays du Golfe avec le GCC,
- Les pays d'Amérique latine dits « LATAM »,
- Les pays d'Europe de l'est membres du Commonwealth of Independent States (CIS) ou la récente Union Economique EurAsienne (UEEA).

### **1.1 Préparation des dossiers**

#### **1.1.1 Format des dossiers**

En juillet 2003, le format CTD est devenu le format obligatoire pour les nouvelles demandes d'AMM dans l'UE et le Japon, et recommandé pour les soumissions aux Etats-Unis. Ce rassemblement des données de qualité, sécurité et efficacité au sein d'une même structure commune a révolutionné les procédés d'évaluations réglementaires et mené à des soumissions électroniques du format CTD, appelées eCTD. Le CTD est organisé en 5 parties dont les modules 2, 3, 4 et 5 communs à toutes les régions. Le module 1 ne fait pas partie du CTD car spécifique à chaque pays / région dans le but de satisfaire les exigences administratives locales. Pour l'industrie pharmaceutique, ce format permet d'éviter un reformatage systématique

des données des modules 2 à 5 conformément aux exigences de chaque autorité nationale réglementaire. (35)

Mais depuis l'application de l'International Conference on Harmonisation (ICH) - CTD, le paysage réglementaire mondial des soumissions a évolué. Ce format est maintenant reconnu et devenu le format officiel de soumission pour certains pays émergents. L'ICH révolutionna une seconde fois les soumissions réglementaires de l'industrie pharmaceutique à travers le développement de critères pour la soumission eCTD, qui a permis de faciliter la standardisation des soumissions au format électronique. Rappelons que l'eCTD utilise une technologie XML qui doit être créée et visionnée avec des outils et logiciels spécialisés. Le fichier XML permet une navigation interactive du dossier et de faire en sorte pour l'évaluateur que chaque nouveau dossier soumis, dénommé séquence, ajoute les documents actualisés et archive les documents devenus obsolètes du dossier d'AMM. Le suivi des modifications au cours du cycle de vie du médicament apparaît ainsi très clairement.

Cependant, certaines autorités réglementaires de pays émergents ne sont pas encore en mesure d'évaluer un dossier eCTD ou possèdent leurs propres exigences réglementaires locales concernant le format de soumission. Ces agences acceptent alors souvent le format Non-eCTD Electronic Submission (NeeS) qui est un format comprenant une table des matières en PDF au lieu du fichier XML. Les pays des régions situées en Afrique, aux Caraïbes, en Amérique latine et au Moyen-Orient acceptent généralement le NeeS, mais les exigences changent fréquemment et la plupart des régions se dirigent vers une recevabilité du format eCTD uniquement. Ces formats de soumissions électroniques permettent, par ailleurs, d'éviter les soumissions au format papier qui représentent une perte de temps et d'argent conséquente. (36)

L'ASEAN est une association de pays asiatiques établie en 1967 ayant pour objectif la promotion de leur marché pharmaceutique par l'élimination des barrières techniques posées par les réglementations, sans compromettre la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments. En Asie du sud-est, les dix pays suivants font partie de l'ASEAN : Indonésie, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Brunei Darussalam, Vietnam, Laos, Myanmar et Cambodge. Un format commun de dossier de demande d'AMM pour ces dix pays a été créé en ce sens avec l'ASEAN Common Technical Document (ACTD) qui est basé sur l'ICH - CTD, même si les Philippines,

Myanmar et le Laos continuent d'accepter leurs formats locaux. Une comparaison entre l'ICH – CTD et l'ACTD (découpé en 4 parties) est décrite dans le tableau ci-dessous.

ICH - CTD	ACTD	DESCRIPTION
<b>Module 1:</b> Administrative Information and Prescribing Information	<b>Part I</b>	Ce module ne fait pas partie du CTD et contient la documentation spécifique à chaque région comme la documentation administrative (lettre de couverture, formulaire de demande, certificat BPF, étiquetage, etc.).
<b>Module 2:</b> Common Technical Document Summaries	<b>Part II</b>	Ce module résume les modules 3, 4 et 5. Il est directement incorporé dans les Parts II, III et IV de l'ACTD.
<b>Module 3:</b> Quality		Ce module contient la documentation technique chimique et pharmaceutique du principe actif et du produit fini.
<b>Module 4:</b> Non-clinical Study Reports	<b>Part III</b>	Ce module contient les données pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques obtenues sur l'animal.
<b>Module 5:</b> Clinical Study Reports	<b>Part IV</b>	Ce module est une évaluation critique des données et autres rapports cliniques.

**Tableau 4 : Comparaison entre la structure des formats de soumission du CTD et de l'ACTD (37) (38)**

### 1.1.2 Traductions

La grande majorité des autorités de santé de pays émergents acceptent aujourd'hui la soumission en anglais des données contenues dans les différents modules du dossier de demande d'AMM. Cependant quelques pays possèdent encore des exigences en termes de traductions de certains modules ou de l'ensemble des données comprises dans un dossier de demande d'AMM. Ces traductions sont la source de délais de soumission allongés.

Les pays d'Amérique latine et centrale requièrent une documentation traduite en espagnol (le Mexique, la Colombie, l'Argentine et le Venezuela exigent notamment que les modules 1 à 3 soient traduits en espagnol), tandis que les pays d'Europe de l'est membres du CIS requièrent une documentation traduite en russe ou dans leur langue officielle locale (la Russie exige notamment que les modules 1 à 5 soient traduits en russe) et la Chine exige que les modules 2, 3 et les résumés des modules 4 et 5 soient soumis en Mandarin standard. La Turquie requiert que les modules 1, 2 et 3 soient soumis en turc. Enfin, la Malaisie et la Thaïlande demandent certaines parties du dossier d'AMM traduites en langue locale et le Vietnam n'exige qu'une information produit traduite en vietnamien.

Ces traductions peuvent être centralisées au sein du siège des laboratoires pharmaceutiques, être réalisées localement par les filiales ou sous-traitées. Dans tous les cas, ces traductions nécessiteront de l'anticipation et un envoi progressif des documents finalisés pour limiter les délais de traductions qui peuvent être généralement estimés entre 1 et 3 mois en fonction des situations, de la charge de travail et des autres demandes prioritaires en cours de traitement. La soumission des dossiers sera décalée d'autant.

## 1.2 Données administratives (Module 1 – ICH - CTD)

### 1.2.1 Le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP)

Le CPP, aussi appelé certificat de médicament ou encore certificat OMS, permet de certifier la qualité d'un médicament à usage humain entrant dans le commerce international, qu'il bénéficie ou non d'une AMM. Il permet aux autorités sanitaires des pays importateurs tiers à l'UE de recueillir au sein d'un même document le statut du médicament vis-à-vis d'une AMM dans le pays exportateur, le statut de l'établissement pharmaceutique fabricant responsable de la libération des lots dans le pays exportateur en matière d'inspection périodique et de respect des BPF, et de s'assurer que les produits exportés ne sont pas suspendus ou interdits de commercialisation dans le pays exportateur et sur le territoire douanier de l'UE, au moment de l'émission du certificat. Lorsqu'un CPP est émis pour un médicament ne bénéficiant pas d'AMM dans le pays exportateur, il est élaboré à partir d'une déclaration d'exportation complémentaire qui stipule les raisons de l'absence d'AMM dans ce pays.

Le CPP doit suivre une présentation standard harmonisée au niveau international par l'OMS. Les principaux éléments exigés pour l'émission d'un CPP en France sont :

- La liste des fabricants intervenants dans la fabrication du médicament, signée par le Pharmacien responsable en double exemplaire,
- Les certificats BPF correspondants,
- La lettre de demande de renouvellement adressée à l'ANSM pour les médicaments dont l'AMM arrive à échéance dans les 9 prochains mois,
- Le formulaire de certificat de médicament,
- La copie de la déclaration d'exportation initiale ou complémentaire pour les médicaments ne possédant pas d'AMM,
- Le résumé des caractéristiques du produit et la notice à jour dans le cas des médicaments possédant une AMM délivrée par l'ANSM.

L'activité d'émission des CPP a été transférée le 5 octobre 2015 de l'ANSM vers la Chambre de Commerce et d'Industrie (CCI) de la région Paris Ile-de-France. Le tarif de base d'émission d'un CPP suivant le modèle de l'OMS a été fixé à 150 euros par document, avec un délai maximum de traitement de 10 jours ouvrés. (40) Il n'y a donc plus aucune mention de l'ANSM et de signature de ses dirigeants. Dans le cas des médicaments enregistrés en procédure centralisée, la délivrance des CPP relève de la compétence de l'European Medicines Agency (EMA).

Les autorités sanitaires d'un pays importateur pourront utiliser le CPP émis par le pays exportateur dans deux cas :

- Lorsque le produit pharmaceutique en question fait l'objet d'une demande d'homologation en vue de l'importation et de la vente (demande d'AMM),
- Lorsque des mesures administratives sont nécessaires pour renouveler, proroger, modifier ou réexaminer cette AMM. (40)

De nombreuses autorités réglementaires de pays émergents, non membres de l'ICH, exigent obligatoirement un CPP pour toute nouvelle demande d'AMM et même pour la soumission de certaines variations. Les autorités réglementaires des pays émergents importateurs ont habituellement des pays de référence à partir desquels l'émission d'un CPP est acceptable : Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Danemark, Espagne, Suède, Italie, Suisse, Israël, Canada ou souvent Autriche. Les autorités de santé acceptant les CPP d'un

pays exportateur donné se réfèrent donc aux compétences de l'autorité délivrant le CPP et ayant préalablement réalisé une analyse complète du dossier. Le plus souvent, le statut de commercialisation est aussi demandé. La Chine et la Malaisie sont demandeuses de CPP pour tous types de soumissions. Il peut même arriver que certaines autorités requièrent deux CPP de différents pays commercialisant le produit pharmaceutique.

L'exigence de présenter un CPP pour toutes soumissions auprès des autorités de santé de marchés émergents crée souvent un délai supplémentaire pour la disponibilité des produits pharmaceutiques dans ces pays, non membres de l'ICH. L'une des raisons de son importance serait que ces autorités de santé de pays émergents ne veulent pas perdre de ressources en évaluant un produit pharmaceutique qui pourrait encore potentiellement être refusé par d'autres autorités de référence plus exigeantes. Mais certaines autorités possédant des ressources appropriées, comme l'ANVISA au Brésil, réalisent une analyse complète du dossier en complément de la demande de CPP.

Le CPP fournit aussi des informations sur le statut BPF du fabricant et certaines autorités de santé peuvent utiliser le CPP comme alternative à l'envoi du certificat BPF. Enfin, certaines autorités de santé peuvent demander une légalisation ou une apostille du CPP, même si avec le schéma de certification de l'OMS : le CPP est considéré comme un original ne nécessitant pas de légalisation. (41)

### 1.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF sont les modalités de fabrication attestant que les médicaments sont constamment fabriqués et contrôlés conformément aux standards de qualité appropriés par rapport à leur utilisation. Ces BPF ont pour objectif de minimiser les risques qu'impliquent toute production pharmaceutique et qui ne peuvent être éliminés avec le contrôle qualité du produit fini. Les risques principaux peuvent être une contamination imprévue des produits pouvant causer des problèmes de santé ou même la mort, un mauvais étiquetage signifiant que le patient reçoit le mauvais médicament, un principe actif en quantité insuffisante ou trop importante engendrant un traitement inefficace ou des effets indésirables.

Les BPF définissent les mesures de qualité permettant d'assurer que les procédés de fabrication et de contrôle sont clairement définis, validés, révisés et documentés, et que le personnel, les locaux et le matériel sont appropriés pour la production des médicaments. Les BPF ont aussi une composante légale, couvrant les responsabilités pour la distribution, le contrat de fabrication et de contrôle, et les réponses aux défauts qualité et réclamations produit.

La première version d'un texte sur les BPF fut rédigée en 1967 par l'OMS. Plus de cent pays ont actuellement intégré dans leur réglementation nationale les dispositions des BPF élaborées par l'OMS et encore plus de pays se sont inspirés des textes et approches de l'OMS pour définir leurs propres exigences nationales sur les BPF. Certains pays ont harmonisé leurs exigences, par exemple l'ASEAN, l'Union européenne et les pays ayant adhéré au Pharmaceutical Inspection Convention (PIC). (42)

La majorité des pays n'autorisent que les importations et ventes de médicaments qui ont été fabriqués conformément aux BPF, reconnues internationalement. Le caractère obligatoire des BPF dans un pays donné oblige les fabricants à produire conformément à ces standards et permet des exportations à partir de l'industrie pharmaceutique locale. Ces mesures permettent aussi de lutter localement contre les médicaments de mauvaise qualité importés et vendus, et de protéger les patients. Enfin, comme les BPF sont conçues pour prévenir les problèmes en lien avec la qualité, les retombées sont positives pour les patients, les professionnels de santé et aussi pour l'industrie pharmaceutique qui voit sa crédibilité augmentée.

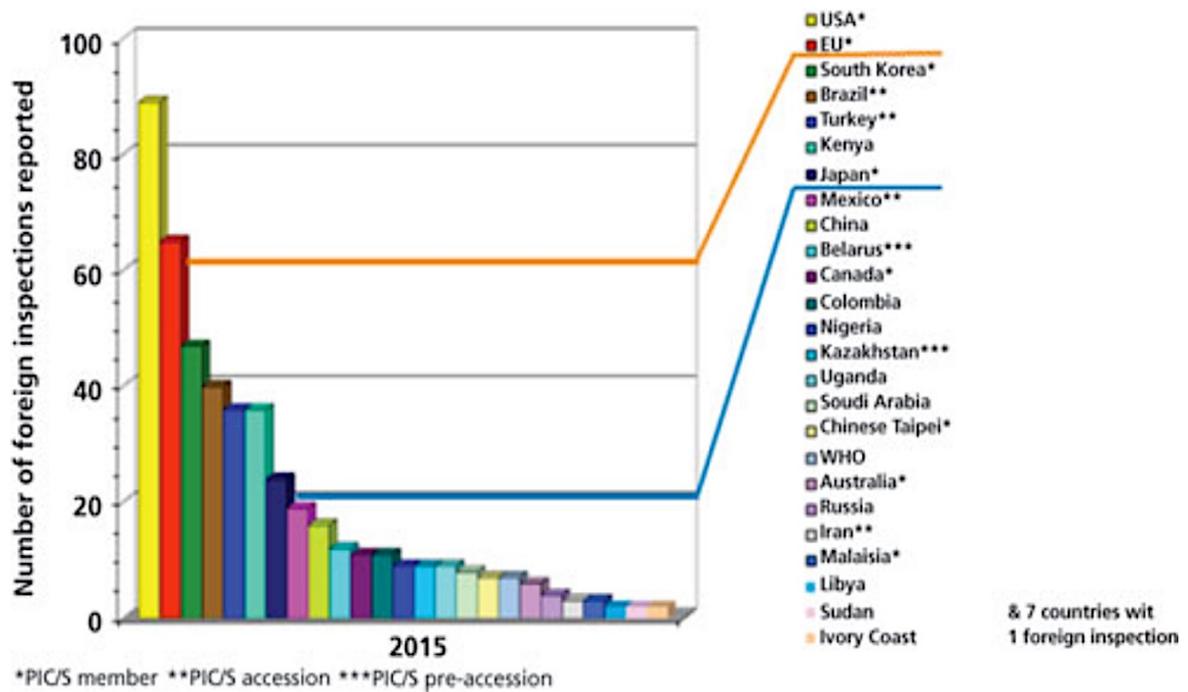
Les laboratoires pharmaceutiques voulant exporter leurs médicaments dans les pays émergents sont confrontés à une grande diversité d'exigences de la part de chaque agence nationale de santé. Pour pouvoir déposer un dossier de demande d'AMM, la plupart des pays émergents requièrent un certificat BPF auquel certaines exigences peuvent s'ajouter :

- Légalisation ou apostille des certificats BPF émis par les autorités réglementaires du pays de fabrication (exigences pour le Vietnam et l'Ukraine s'il s'agit d'un pays membre du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S))
- Certificat BPF de l'autorité nationale compétente importatrice ou inspection si ce certificat n'est pas disponible (exigences pour la Russie et la Turquie).

### 1.2.3 Inspections

Les médicaments bénéficiant d'une AMM doivent être produits uniquement par des fabricants détenant une autorisation de fabrication et dont les activités sont régulièrement inspectées par les autorités nationales compétentes. Le guide actuel de l'OMS au sujet des BPF « WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles » représente les standards mondiaux pour justifier le statut d'un médicament par rapport aux BPF. Ce document est l'un des éléments pris en compte dans le cadre du schéma de certification de l'OMS de la qualité des produits pharmaceutiques rentrant dans le commerce international, à travers l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et l'inspection des installations de production sur cette base. (43)

Les laboratoires pharmaceutiques sont actuellement confrontés à une recrudescence du nombre d'inspections, de la part des autorités nationales compétentes de divers pays émergents, de leurs sites de fabrication de produits finis et parfois aussi de principes actifs (comme par exemple des autorités russes). Recevoir et conduire des inspections implique des ressources considérables, aussi bien du côté des industriels, que de celui des autorités inspectrices. Une étude annuelle a été conduite par l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) et portait sur les inspections BPF des sites de fabrication et filiales de ses membres de 2003 à 2015 (pour les médicaments à usage humain et vétérinaire). Des données provenant d'approximativement 660 fabricants ont été collectées annuellement. L'étude recense 486 inspections réalisées par des autorités étrangères nécessitant 3951 jours d'inspection sur site, et 693 inspections réalisées par les autorités nationales du pays où est localisé le site, nécessitant 4456 jours d'inspection sur site. Il est à noter que ces jours furent comptabilisés uniquement pour les inspecteurs et que les ressources des industriels n'ont pas été incluses dans ces chiffres. Moins de 10 % des inspections ne furent pas annoncées mais plus de 95 % des inspections obtinrent des résultats positifs, sans action réglementaire supplémentaire exigée. Sur ces douze années couvertes par l'étude, 64 pays étrangers au total ont réalisé des inspections : 31 en 2013, 40 en 2014 et 34 en 2015. La figure ci-dessous détaille le nombre d'inspections réalisées à l'étranger en 2015 pour chaque pays.



**Figure 10 : Répartition par pays du nombre d'inspections réalisées à l'étranger en 2015 (44)**

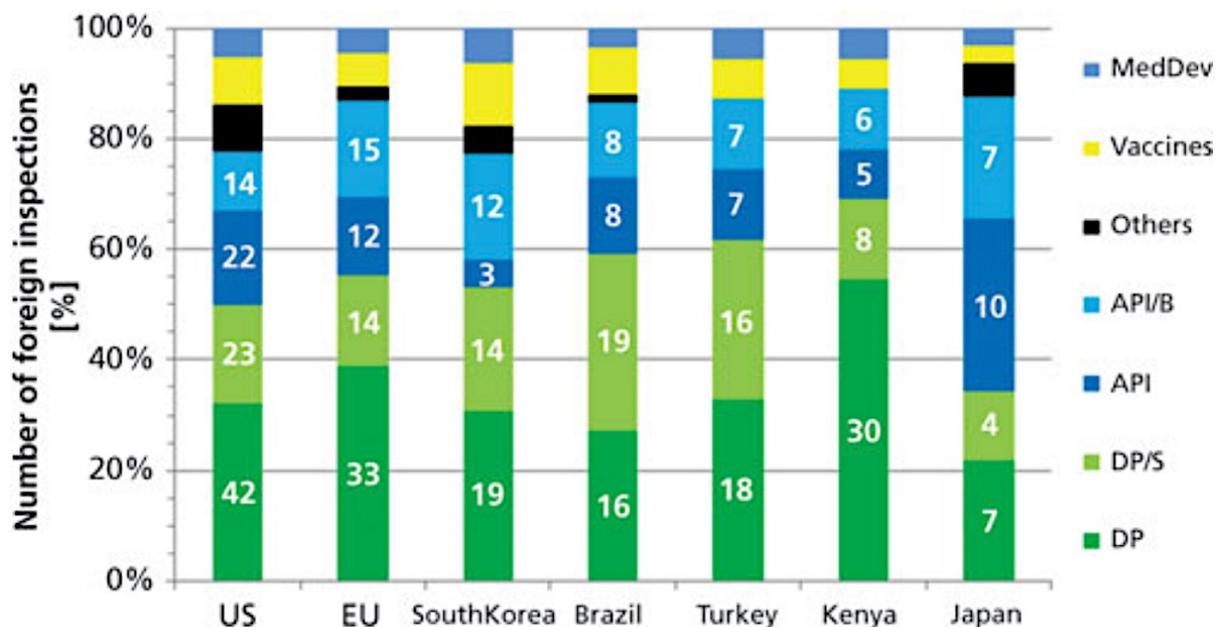
Un premier groupe de pays, incluant les Etats-Unis et l'UE (tous les pays de l'UE sont comptabilisés comme une seule direction de l'inspection), se détache en ayant réalisé plus de 60 inspections à l'étranger en 2015. Un second groupe de pays ayant réalisé environ deux fois moins d'inspections, soit environ une trentaine, peut aussi être clairement identifié avec la Corée du sud, le Brésil, la Turquie, le Kenya et le Japon. Enfin, un troisième groupe de pays ayant réalisé au minimum une inspection par an peut être identifié et correspond essentiellement à des pays émergents. Une analyse de tendance des données de cette étude de 2011 à 2015 révèle les points suivants :

- Une tendance à la décroissance dans le nombre d'inspections annuelles à l'étranger réalisées par les deux premiers groupes de pays de 2011 à 2015 :
  - Les Etats-Unis ont réalisé 62 inspections à l'étranger au sein de l'UE en 2015 et 104 inspections en 2014. Ils n'ont réalisé aucune inspection au Japon en 2015, et une seule inspection en 2014.
  - Les pays de l'UE ont réalisé 35 inspections à l'étranger aux Etats-Unis en 2015 et 36 en 2014. Ils n'ont conduit aucune inspection au Japon en 2015 et 1 inspection en 2014.

- Le Japon a conduit 12 inspections en Europe en 2015 et 23 en 2014. Il a réalisé 10 inspections aux Etats-Unis en 2015 et 19 inspections en 2014.
- Une tendance à la croissance du nombre d'inspections annuelles à l'étranger pour les autres pays du troisième groupe :
  - La Chine réalisa 5 inspections à l'étranger en 2011, puis 16 en 2015 ;
  - La Biélorussie réalisa 3 inspections à l'étranger en 2011, puis 12 en 2015.

Au sein de cette étude, 52 sites ont reçu plus de 4 inspections en 2015, 570 sites reportent avoir reçu entre 1 et 4 inspections en 2015, et 118 n'ont pas reçu d'inspections en 2015. Bien que le nombre de sites sans aucune inspection soit en décroissance, indiquant une meilleure couverture globale, il reste donc toujours des sites qui ne sont pas inspectés. Cette observation peut laisser suggérer que les ressources pour les inspections pourraient être mieux réparties.

En moyenne, les inspections de fabricants couvrent les produits finis à 64 % dont 18 % d'opérations stériles, les principes actifs à 20 % (dont 10 % sur les sites de fabrication de principes actifs issus de biotechnologies), les fabricants de vaccins à 8 %, les dispositifs médicaux à 3 % et enfin d'autres catégories à 5 %. La figure ci-dessous détaille le nombre d'inspections par type de produit réalisées en 2015 à l'étranger par les Etats-Unis, l'UE, la Corée du sud, le Brésil, la Turquie, le Kenya et le Japon.



*DP: Drug Product*

*DP/S: Sterile Drug Product*

*API: Active Pharmaceutical Ingredient*

*API/B: Biologic Active Pharmaceutical Ingredient*

*MedDev: Medical Devices*

**Figure 11 : Répartition par pays des différentes catégories de produits inspectées à l'étranger en 2015 (44)**

La figure ci-dessus illustre bien que la majorité des inspections réalisées à l'étranger cible les produits finis. Les résultats de cette étude confirment aussi que l'écart entre les différentes catégories de produits inspectés à l'étranger reste constant, quelle que soit l'autorité inspectrice, à l'exception du Japon (ce qui pourrait être le fruit de l'accord de reconnaissance mutuelle entre le Japon et l'UE). (44)

Face à la diversité des exigences réglementaires pour l'inspection et l'attribution d'un certificat BPF de la part d'un pays émergent, il est nécessaire d'intensifier les efforts d'harmonisation. Le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) offre un ensemble de solutions stables et attractives pour répondre à ces problèmes amenés par la mondialisation. Les résultats d'inspections sont partagés entre les autorités membres du PIC/S prouvant la conformité des installations par rapport aux standards BPF du PIC/S. Il en résulte notamment une réduction du nombre

d'inspections et un nivellement par le haut des exigences BPF des pays émergents reconnaissant les standards de haute qualité du PIC/S. (45)

En effet, le PIC/S est une organisation établie en 1995 comme une extension au Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), qui date de 1970. Elle est issue d'une volonté commune de reconnaissance de l'information provenant de différentes autorités réglementaires au sujet des produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire. Cette organisation est ouverte à toutes les autorités ayant un système comparable d'inspection des BPF. Actuellement, le PIC/S comprend 49 autorités participantes et membres provenant de tous les continents, 5 autorités postulant pour devenir membre (Brésil, Iran, Mexique, Turquie et Italie (pour son autorité réglementaire des médicaments vétérinaires)) et 1 autorité faisant une pré-demande (Kazakhstan). Ses principales missions sont :

- Développer et promouvoir l'harmonisation des standards BPF et ses lignes directrices à travers le « PIC/S GMP Guide » qui découle du document élaboré par l'OMS,
- Entraîner les autorités compétentes et en particulier leurs inspecteurs,
- Evaluer les procédures d'inspection,
- Faciliter la coopération et les échanges de données par internet entre les autorités compétentes et les organisations internationales.

En résumé, le PIC/S se donne pour mission de mener le développement international, l'exécution et l'actualisation continue des standards BPF et des systèmes qualité des produits pharmaceutiques, dans le contexte des défis posés par la mondialisation à l'industrie pharmaceutique. (46)

### 1.3 Données de qualité pharmaceutique (Module 3 – ICH - CTD)

#### 1.3.1 Données de stabilité et conditionnements spécifiques

L'objectif des études de stabilité est d'évaluer comment varie la qualité d'un principe actif ou d'un produit fini en fonction du temps et de l'influence de facteurs environnementaux comme la température, l'humidité, la lumière, et d'établir la péremption du principe actif, du produit fini dans un conditionnement donné et ses conditions de conservation recommandées. Le conditionnement doit en effet être adapté pour les zones climatiques plus ou moins chaudes. Pour un climat tempéré

ou méditerranéen, un conditionnement primaire en aluminium conjugué à du polychlorure de vinyle pourra par exemple être envisagé le plus souvent tandis que pour les climats chauds et humides, le même conditionnement pourra être entouré d'un sachet de dessicant ou le polychlorure de vinyle remplacé par de l'aluminium.

Chaque autorité nationale réglementaire exige que les études de stabilité à long terme soient conduites conformément à la zone climatique à laquelle ils appartiennent selon différents critères. L'annexe 2 « Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products » du WHO Technical Report Series, No. 953 datant de 2009, décrit les critères proposés par l'OMS pour déterminer les zones climatiques :

<b>Zone climatique</b>	<b>Définition</b>	<b>Température moyenne annuelle dans l'air/ Pression partielle moyenne annuelle en vapeur d'eau</b>	<b>Température / Hygrométrie</b>
<b>I</b>	Climat tempéré	≤ 15 °C / ≤ 11 hPa	21 °C / 45 % RH
<b>II</b>	Climat subtropical et méditerranéen	> 15 à 22 °C / > 11 à 18 hPa	25 °C / 60 % RH
<b>III</b>	Climat chaud et sec	> 22 °C / ≤ 15 hPa	30 °C / 35 % RH
<b>IVA</b>	Climat chaud et humide	> 22 °C / > 15 à 27 hPa	30 °C / 65 % RH
<b>IVB</b>	Climat chaud et très humide	> 22 °C / > 27 hPa	30 °C / 75 % RH

**Tableau 5 : Critères proposés par l'OMS pour les conditions d'essais à long terme (47)**

D'après cette annexe 2 de l'OMS, les zones climatiques majoritaires dans chaque grande région du monde sont (sauf exceptions) les suivantes :

- Afrique : zone IVA et IVB,
- Amérique du nord, Amérique latine et Antilles : zone IVA et IVB (sauf Argentine, Mexique, Etats-Unis et Uruguay en zone II),

- Pays du Proche et Moyen-Orient : zone IVA (sauf Liban, Lybie et Maroc en zone II et l'Iraq en zone III),
- Europe : zone II,
- Asie du sud-est : zone IVA et IVB (sauf Corée du nord en zone II),
- Pacifique : zone IVA et IVB (sauf le Japon et l'Australie en zone II). (47)

L'ICH et l'OMS donnent des recommandations concernant le type d'études, les données nécessaires et les durées de chaque étude en fonction de leur zone climatique, dans le cadre d'une demande d'AMM d'une nouvelle molécule ou d'un produit existant, ainsi que les conditions de stockage.

Type d'étude de stabilité	Conditions de température et d'humidité	Durée minimale couverte par les données à la soumission	Durée de l'étude
<b>Long terme</b>	25°C ± 2°C / 60 % RH ± 5 % RH (zone II)	12 mois* ou 6 mois**	Jusqu'à la durée de péremption revendiquée
	30°C ± 2°C / 65 % RH ± 5 % RH (zone IVa)		
	30°C ± 2°C / 75 % RH ± 5 % RH (zone IVb)		
<b>Intermédiaire</b>	30°C ± 2°C / 65 % RH ± 5 % RH (zone II)	6 mois	12 mois
<b>Accélérée</b>	40°C ± 2°C / 75 % RH ± 5 % RH (zone II & IV)	6 mois	6 mois

\* Pour les nouvelles entités chimiques

\*\* Pour les produits existants

RH : Relative Humidity

**Tableau 6 : Les recommandations de l'OMS et de l'ICH pour les études de stabilité en fonction des zones climatiques (48) (49)**

Malgré ces recommandations détaillées de l'ICH et de l'OMS, certains pays émergents imposent des exigences additionnelles obligatoires, comme par exemple :

- La Chine : ce pays est officiellement en zone II mais en pratique il est exigé de réaliser des études de stabilité long terme de zone IVa sur 3 lots conditionnés durant 12 mois et des études de stabilité accélérées sur 3 lots conditionnés pendant 6 mois. Les chromatogrammes issus des études de stabilité sont aussi exigés.
- La Russie : ce pays requiert des études de stabilité long terme et accélérées sur 3 lots (pilotes ou industriels) par dosage, issus du site de fabrication enregistré. Les colonnes chromatographiques peuvent aussi être demandées par les autorités pour des analyses locales.
- Le Brésil : ce pays demande toujours des études de stabilité long terme de zone IVb avec 12 mois de données sur 3 lots pilotes ou industriels avec toutes les tailles de conditionnement à la soumission. Si seulement 6 mois de données long terme sont disponibles, il faudra alors aussi fournir 6 mois de données de stabilités accélérées. Le Brésil requiert aussi des études de photosensibilité sur 3 lots pour vérifier l'impact de la lumière sur le principe actif et le produit fini, et des études de stabilité en vie réelle pour les contenants des comprimés. Les chromatogrammes issus des études de stabilité sont aussi exigés.

### 1.3.2 Echantillons et analyses locales (local retesting)

Il existe de grandes diversités parmi les pays émergents dans les exigences en termes d'échantillons à fournir le jour de la soumission ou après. L'objectif pour ces pays est de pouvoir réaliser des analyses locales dans des laboratoires de contrôle de leur qualité sur des échantillons de principe actif, d'impureté, d'excipient ou de produit fini.

C'est notamment le cas par exemple de la Russie, de la Chine, de l'Inde, du Maroc et de la Turquie qui requièrent obligatoirement des références standards de principe actif et d'impuretés provenant du site de fabrication enregistré. La Russie demande ces éléments dès la soumission avec en complément des étalons analytiques. La

péréemption des échantillons est aussi à considérer car certains pays comme la Chine refusent ceux possédant une date d'expiration inférieure à un an au moment de la soumission.

Une demande d'échantillons de produit fini est une demande très fréquente dont la quantité est dépendante de la réglementation de chaque pays. Par exemple, les quantités exigées doivent permettre 3 analyses locales pour la Russie et la Chine, tandis que 7 à 10 boîtes de produit fini sont exigées en Turquie et un échantillon de produit fini du plus petit conditionnement en Afrique du sud.

Pour toutes ces raisons, et en fonction des exigences au moment de la soumission, les commandes d'échantillons doivent être anticipées car il s'agit d'un élément critique pour la soumission et l'approbation d'un dossier. Il faut donc fabriquer le produit fini conformément à ses spécifications et techniques analytiques proposées, et selon le procédé de fabrication décrit dans le dossier afin de pouvoir les libérer et les envoyer dans les meilleurs délais, conformément à la législation locale.

### 1.3.3 Enregistrement des données sensibles et DMF / ASMF

L'enregistrement dans certains pays émergents de données sensibles comme les synthèses détaillées du ou des principes actifs, et la description du procédé de fabrication du produit fini peuvent mener à des copies locales non autorisées. Les demandes sont hétérogènes, par exemple en Amérique centrale, le Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua et Panama ne demandent pas les données portant sur le procédé de fabrication du principe actif et du produit fini. Par contre, dans cette même région d'Amérique centrale, la République Dominicaine et Cuba exigent les données relatives au procédé de fabrication du produit fini. En revanche, concernant la synthèse du principe actif, seul Cuba demande obligatoirement ces informations.

Le Drug Master File (DMF), appelé Active Substance Master File (ASMF) au sein de l'UE, est une procédure dont l'objectif principal est de protéger le savoir-faire d'un fabricant de principe actif, tout en permettant à un demandeur ou titulaire d'AMM d'utiliser les données de qualité pharmaceutique contenues dans le dossier de DMF / ASMF. Le contenu du dossier d'ASMF se compose de deux parties, l'une

confidentielle et l'autre non, dont les différentes rubriques du CTD sont détaillées dans le tableau comparatif ci-dessous.

Rubriques du CTD	Titre des rubriques du CTD	Partie non-confidentielle	Partie confidentielle
<b>3.2.S</b>	<b>DRUG SUBSTANCE</b>	X	
3.2.S.1	General Information	X	
3.2.S.1.1	Nomenclature	X	
3.2.S.1.2	Structure	X	
3.2.S.1.3	General properties	X	
<b>3.2.S.2</b>	<b>Manufacture</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	X	
<b>3.2.S.2.2</b>	<b>Description of Manufacturing Process and Process controls</b>	<b>X</b> <b>(Flow chart et courte description)</b>	<b>X</b> <b>(Données détaillées)</b>
<b>3.2.S.2.3</b>	<b>Control of Materials</b>		<b>X</b>
<b>3.2.S.2.4</b>	<b>Control of critical steps and intermediates</b>	<b>X</b> <b>(si pertinent)</b>	<b>X</b>
<b>3.2.S.2.5</b>	<b>Process validation and/or Evaluation</b>		<b>X</b>
<b>3.2.S.2.6</b>	<b>Manufacturing Process Development</b>		<b>X</b>
3.2.S.3	Characterisation	X	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure	X	
<b>3.2.S.3.2</b>	<b>Impurities</b>	<b>X</b>	<b>X</b> <b>(si pertinent)</b>
3.2.S.4	Control of Drug Substance	X	
3.2.S.4.1	Specification	X	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	X	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	X	
3.2.S.4.4	Batch analysis	X	
<b>3.2.S.4.5</b>	<b>Justification of specification</b>	<b>X</b>	<b>X</b> <b>(si pertinent)</b>
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	X	
3.2.S.6	Container Closure System	X	
3.2.S.7	Stability	X	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	X	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	X	
3.2.S.7.3	Stability data	X	

**Tableau 7 : Le contenu d'un dossier d'ASMF et les rubriques du CTD qu'il contient dans ses deux parties (50)**

La partie non-confidentielle, dite « applicant's part », contient la majorité des rubriques 3.2.S (Drug Substance) du CTD, dont les spécifications, méthodes analytiques, conditionnement et données de stabilité, mais avec les différences suivantes :

- La description du procédé de fabrication se résume à une courte description et son « flow chart »,
- Le contrôle des étapes critiques n'est détaillé que s'il est jugé pertinent,
- Le contrôle des matériaux, le développement du procédé de fabrication et sa validation ne sont pas détaillés.

La partie confidentielle, dite « restricted part », contient les données les plus sensibles et confidentielles comme les descriptions détaillées des procédés de fabrication du principe actif, ses contrôles en cours de fabrication et ses validations.

Les deux parties sont directement déposées, pour des raisons de confidentialité, par le fabricant de principe actif auprès des autorités de santé concernées, qui auront donc accès aux données complètes nécessaires à l'évaluation d'une nouvelle demande d'AMM. Une lettre d'accès au nom du demandeur d'AMM est aussi remise à l'autorité. Le demandeur d'AMM inclut quant à lui directement dans son dossier d'AMM la partie ouverte du DMF / ASMF.

L'utilisation de cette procédure permet donc de garantir la confidentialité des données sensibles et le savoir-faire du fabricant, tout en permettant à un demandeur d'AMM de pouvoir s'appuyer sur ces données et aux autorités de santé d'évaluer l'intégralité des données. (50)

#### 1.4 Données précliniques (module 4 – ICH - CTD) (51)

Le développement d'un médicament est un processus progressif impliquant une analyse de données d'efficacité et de sécurité, provenant dans un premier temps de l'animal. L'évaluation de ces données dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM pour un médicament nécessite que les données soient issues d'études de :

- Pharmacologie,
- Toxicité générale,
- Toxicocinétique,
- Pharmacocinétique non clinique,

- Reprotoxicité,
- Génotoxicité,
- Carcinogénicité (pour les médicaments à risque ou destinés à être utilisés sur une longue période)

Les objectifs de l'évaluation des données de sécurité précliniques sont la détection des organes cibles, effets toxiques et leur réversibilité en fonction de la dose. Ces informations permettent d'estimer une première dose de sécurité et la gamme posologique pour les essais cliniques, et d'identifier les paramètres pour la surveillance clinique des effets indésirables potentiels. Les études de sécurité précliniques doivent permettre d'identifier les effets indésirables potentiels qui peuvent survenir dans les conditions du futur essai clinique. (51)

Les exigences en données précliniques dans le cadre d'un nouveau dossier de demande d'AMM ont été harmonisées entre la FDA et l'EMA qui suivent les lignes directrices de l'ICH M3(R2). Les deux agences demandent une preuve non clinique de sécurité permettant d'initier les essais cliniques. Les autorités réglementaires des pays émergents suivent des exigences en données précliniques identiques ou moins contraignantes que ces deux agences de référence, ce qui permet de réutiliser complètement ou partiellement les données initialement soumises dans l'UE ou aux Etats-Unis.

## 1.5 Données cliniques (Module 5 – ICH - CTD)

### 1.5.1 Etudes cliniques globales

Durant le développement clinique, des études avec des doses ascendantes simples et multiples doivent être réalisées pour évaluer la sécurité, la dose maximum tolérée et caractériser la dose limitant les effets indésirables. Ces études déterminent aussi la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. De plus, le programme clinique de pharmacologie doit aussi incorporer les évaluations pertinentes de pharmacocinétique et pharmacodynamie chez les patients, les populations particulières comme les enfants et les personnes âgées ou encore les patients avec des dysfonctions rénales ou hépatiques.

Les exigences en termes de données cliniques à fournir dans le cadre d'une demande d'AMM sont bien détaillées dans les lignes directrices de marchés développés tels que ceux des Etats-Unis et de l'UE. Les lignes directrices de l'EMA pour l'efficacité et la sécurité clinique des médicaments humains permet aux laboratoires de préparer au mieux les futures demandes d'AMM au sein de l'UE pour les aspects cliniques. Tout écart par rapport aux lignes directrices devra être justifié au moment de la soumission de la demande d'AMM. Ces lignes directrices sont déclinées en fonction des différentes aires thérapeutiques suivantes :

- Système digestif et métabolisme,
- Organes hématopoïétiques et sang,
- Médicaments dérivés du sang,
- Système cardiovasculaire,
- Dermatologie,
- Système génito-urinaire et hormones sexuelles,
- Anti-infectieux systémiques,
- Agents anticancéreux et immunomodulateurs,
- Rhumatologie / système musculosquelettique,
- Système nerveux,
- Système respiratoire,
- Radio pharmaceutiques et agents de diagnostic,
- Allergie / Immunologie,
- Bio statistique,
- Général. (52)

Rappelons les différentes phases au cours des essais cliniques :

- Phase 1 : Cette phase sert à étudier les actions pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament dans l'organisme de quelques dizaines de sujets sains.
- Phase 2 : Il s'agit dans cette phase d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez des volontaires porteurs de la pathologie cible et qui n'ont pas d'autre maladie de préférence. Des données sur les relations entre les doses administrées et les effets thérapeutiques ou indésirables observés sont relevées. La dose optimale du médicament y est déterminée chez une centaine de malades environ.
- Phase 3 : A ce niveau, le médicament sera testé sur de nombreux patients malades et n'ayant aucune autre maladie. Il s'agit de comparer le médicament

à un placebo ou à des comparateurs cliniquement pertinents pour évaluer le rapport bénéfice / risque et éventuellement coût / bénéfice. L'efficacité et la sécurité du médicament seront de nouveau évaluées. Les interactions médicamenteuses, la posologie et le mode d'administration seront ici déterminées chez plusieurs centaines, voire milliers, de malades.

- Phase 4 : Durant cette phase post-AMM, des données sur l'utilisation du médicament tout au long de sa commercialisation, dans ses conditions réelles d'utilisation chez les patients sont recueillies et régulièrement analysées dans le cadre de la soumission des Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER).

Les études mentionnées ci-dessus soutiennent le programme de développement mondial et servent de base pour toutes soumissions de dossiers d'enregistrement dans les pays émergents. En supplément, certains pays émergents peuvent exiger des études cliniques locales, pour générer une quantité suffisante de données relatives à la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique chez des patients locaux. L'objectif est de permettre à l'évaluateur de voir si les données générées, dans les autres populations que celles initialement incluses dans le programme de développement mondial, reflètent le comportement in vivo du produit quand il est administré à des patients au sein de leur pays, ou s'il y a des différences cliniquement significatives entre ces populations.

### 1.5.2 Etudes cliniques locales

Au cours de ces dernières années, les agences réglementaires de la plupart des pays émergents se sont concentrées sur le développement de leurs capacités internes à conduire des analyses robustes et factuelles des nouvelles demandes d'AMM. Des pays comme la Chine, l'Inde et la Russie requièrent des données issues d'essais cliniques réalisés au sein de leur population, tandis que d'autres pays en Afrique et au Moyen-Orient s'appuient sur un CPP pour approuver les médicaments dans leur pays. Les lignes directrices pour le développement des médicaments dans les pays émergents évoluent en permanence et dans de nombreux cas, il peut ne pas exister de lignes directrices locales. Cependant, même quand des lignes directrices locales sont disponibles, dans la plupart des cas il n'y a pas de traduction officielle en anglais, ce qui oblige les promoteurs d'essais cliniques à s'appuyer sur leur propre traduction et donc interprétation. Dans ce cas, il peut être très utile d'engager un dialogue et d'entretenir de bonnes relations avec les autorités réglementaires concernées. Enfin, les pays émergents n'ayant pas adopté de procédures claires peuvent faire références aux lignes directrices de l'OMS, ou à l'approbation d'une autorité réglementaire de référence comme les Etats-Unis ou l'UE.

Il a été reconnu que les différences ethniques dose-dépendantes en pharmacocinétique et en pharmacodynamie peuvent causer des différences dans les exigences de sécurité et d'efficacité. Ce fut l'une des raisons principales pour certaines autorités réglementaires d'exiger des données cliniques issues d'une population locale pour soutenir une demande nationale d'enregistrement. Les facteurs intrinsèques et extrinsèques liés aux différences ethniques entre populations pouvant influencer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité et la sécurité d'un médicament sont notamment discutés dans l'ICH E5 guideline. (53)

Le tableau ci-dessous reflète les différents types d'exigences en termes de données cliniques locales pouvant être exigées par certains pays émergents clés comme les BRIC-MT (Brésil, Russie, Inde, Chine, Mexique, et Turquie). Il est obligatoire par exemple de réaliser des études cliniques locales en Chine, Inde et Russie. La Russie et la Chine exigent d'inclure au minimum 100 patients locaux. La Chine exige, en complément, des études de pharmacocinétiques de phase I incluant 20 sujets

chinois au minimum. Le Brésil et le Mexique n'exigent des études cliniques locales de phase III que sur demande explicite de leur autorité réglementaire nationale. (54)

Pays	Exigences en termes de données cliniques locales	
	Phase I	Phase III
<b>Chine</b>	Etude simple dose et multiple dose de pharmacocinétique avec au minimum 20 sujets chinois	Etude locale avec au minimum 100 patients chinois par bras de l'étude
<b>Inde</b>	NA	Etude locale, sauf en cas de besoins médicaux non satisfaits
<b>Russie</b>	NA	Etude locale incluant un nombre acceptable de patients russes durant au minimum 2 à 3 mois
<b>Mexique</b>	NA	Etude locale : sur demande des autorités
<b>Brésil et Turquie</b>	NA	NA

NA : Non Applicable

**Tableau 8 : La diversité des exigences en termes de données cliniques locales des BRIC-MT**

## **2. La complexité de l'actualisation des données de qualité pharmaceutique d'un médicament enregistré dans plusieurs pays émergents**

### **2.1 Contexte et responsabilité pharmaceutique des titulaires d'AMM**

Pour les médicaments enregistrés dans l'UE ou l'espace économique européen, il existe une obligation légale pour tous les titulaires d'AMM de mettre à jour les données initialement enregistrées et soumettre les informations exigées à l'European Medicines Agency (EMA) pour les produits enregistrés par procédure centralisée ou aux autorités nationales compétentes pour les autres. Cette obligation est décrite à l'Article 57(2) du règlement (CE) n°726 / 2004. Ce règlement inclut aussi la notification de toute modification apportée aux termes d'une autorisation de mise sur le marché. L'EMA prévoit d'utiliser ces données dans le cadre d'un portail européen pour les médicaments et d'échanges de données à l'international. L'objectif final de ces mesures reste toujours la protection de la santé publique. (55)

Certains laboratoires pharmaceutiques font le choix de transposer, dans le cadre de leur politique interne de responsabilité pharmaceutique, l'application de l'Article 57(2) du règlement (CE) n°726 / 2004 à l'ensemble de leurs AMM enregistrées afin d'apporter le même niveau de qualité et d'information à tous les patients traités, quel que soit le pays.

Au-delà de la responsabilité pharmaceutique de protection de la santé publique, il existe aussi des enjeux industriels pour les fabricants de principe actif et de produit fini. Par exemple, lors de l'ajout d'une méthode d'analyse alternative par chromatographie liquide haute performance qui est beaucoup plus rapide et moins coûteuse qu'une méthode enregistrée de chromatographie liquide. Il est logique que le site de fabrication adopte cette nouvelle méthode d'analyse dès que possible pour un produit et ce pour l'ensemble des pays où il est enregistré.

Pour mettre à jour les données de qualité pharmaceutique du module 3 (CTD), la stratégie la plus simple à appliquer serait de soumettre les variations les unes après les autres. Néanmoins, en fonction des exigences nationales de chaque pays et du délai d'approbation des variations, les documentations techniques enregistrées sont

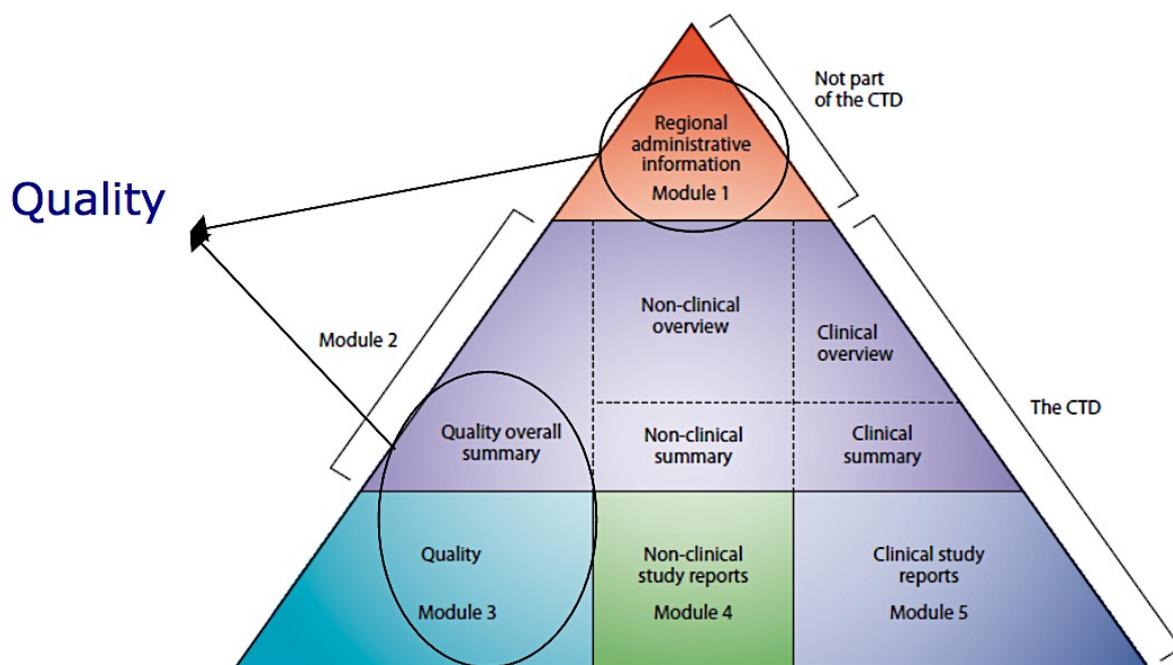
très hétérogènes d'un pays à l'autre à un temps donné. Ces différences de mises à niveau obligent de faire une analyse pays par pays de la situation actuelle enregistrée, et d'adapter la documentation technique initialement soumise en Europe en conséquence.

## 2.2 Organisation et contenu des données de qualité pharmaceutique

### 2.2.1 Le triangle CTD selon l'ICH

La structure globale du triangle CTD selon l'ICH est décrite ci-dessous, avec ses différents modules potentiellement impactés dans le cadre d'une actualisation des données de qualité pharmaceutique du module 3 d'un dossier d'AMM :

- Module 1 : Informations administratives et relatives à la prescription (attention, le contenu de ce module ne fait pas partie du CTD)
- Module 2 : Résumés du CTD
  - o Rubrique 2.2 : CTD Introduction
  - o Rubrique 2.3 : Quality Overall Summary
- Module 3 : Qualité



**Figure 12 : Le triangle CTD et les modules impactés par une actualisation des données de qualité pharmaceutique (56)**

La mise à jour d'un document contenu dans le module 3 peut impacter le Quality Overall Summary et éventuellement le module 1.

## 2.2.2 Le module 3 du CTD : Partie qualité

Le contrôle de la qualité d'un médicament consiste principalement en la vérification que ce dernier est fabriqué, conformément aux procédés de fabrication, spécifications et techniques analytiques enregistrés dans le dossier d'AMM. Le module 3 d'un dossier d'AMM est constitué de deux parties majeures ; l'une pour le principe actif (3.2.S) et l'autre pour le produit fini (3.2.P). Un médicament enregistré selon ces données devra être fabriqué et libéré conformément à ses données. Nous rappelons dans le tableau ci-dessous les titres des rubriques principales du module 3, qui ont été établies selon ICH.

SECTION	DESCRIPTION
<b>3.1.</b>	<b>TABLE OF CONTENTS OF MODULE 3</b>
<b>3.2</b>	<b>BODY OF DATA</b>
<b>3.2.S</b>	<b>DRUG SUBSTANCE</b>
3.2.S.1	General Information
3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.3	Characterisation
3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	Stability
<b>3.2.P</b>	<b>DRUG PRODUCT</b>
3.2.P.1	Description and composition of the Drug Product
3.2.P.2	Pharmaceutical Development
3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.P.7	Container Closure System
3.2.P.8	Stability
<b>3.2.A</b>	<b>APPENDICES</b>
<b>3.2.R</b>	<b>REGIONAL INFORMATION</b>
<b>3.3</b>	<b>LITERATURE REFERENCES</b>

**Tableau 9 : Structure du module 3 du CTD (37)**

Les parties 3.2.S et 3.2.P contiennent notamment certaines données qualité dites critiques dans la fabrication du principe actif et du produit fini :

- 3.2.S.2.2 / 3.2.P.3.3 *Description of Manufacturing Process and Process Controls* :

Ces rubriques représentent l'engagement du détenteur d'AMM à fabriquer la spécialité pharmaceutique conformément aux informations qui y sont renseignées. Une représentation graphique (*flow diagram*) et une description narrative du procédé de fabrication, pour une taille de lot définie, doivent permettre de détailler les formules moléculaires, les structures chimiques des intermédiaires, réactifs et *starting material*, les conditions opératoires, les étapes critiques, les contrôles et le procédé de fabrication alternatif, si applicable. (37) La validation d'un procédé de fabrication est obligatoire en cas de modification ou d'ajout de ce dernier. Il a pour but de démontrer la pertinence du procédé de fabrication pour chaque fabricant, dosage et taille de lot.

- 3.2.S.4.1 / 3.2.P.5.1 *Specification* :

Une spécification est déterminée par une liste de tests, références à des procédures analytiques et critères d'acceptation appropriés qui sont des intervalles chiffrés limites pour les tests décrits. Elle établit un ensemble de critères auxquels un nouveau principe actif ou produit fini doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour son utilisation prévue. Etre conforme aux spécifications signifie que quand le principe actif ou le produit fini sont analysés selon les procédures analytiques enregistrées : les résultats sont contenus dans les intervalles chiffrés limites. (57) Une justification des spécifications avec des analyses de lot comparatives sont obligatoires en cas de modification ou d'ajout de paramètres de spécifications. Un jeu ou deux jeux de spécifications peuvent être applicables en fonction des caractéristiques d'une spécialité pharmaceutique, l'un à libération (at release) et l'autre à péremption (at shelf life). Par exemple, la teneur en eau du produit fini peut être contrôlée uniquement à péremption s'il est découvert que ce dernier est sensible à l'eau. Ainsi, les études de stabilité incluront ce paramètre et permettront le contrôle de la bonne conservation du produit fini jusqu'à sa date de péremption enregistrée.

- 3.2.S.4.2 / 3.2.P.5.2 *Analytical Procedures* :

Les procédures analytiques décrivent la manière de réaliser l'analyse, permettant de s'assurer que le principe actif ou le produit fini remplissent les caractéristiques décrites dans leurs spécifications. Elles doivent décrire en détails les étapes nécessaires pour réaliser chaque test analytique. (58) La validation d'une technique analytique est obligatoire en cas de modification ou d'ajout d'un test d'analyse. La modification du procédé de synthèse du principe actif ou du produit fini, ou de leurs spécifications nécessite une revalidation des techniques analytiques correspondantes.

La rubrique 3.2.A (*Appendices*) contient des informations sur les installations et équipements des sites de production, les potentielles contaminations accidentelles et les excipients.

La rubrique 3.2.R (*Regional Information*) contient des informations additionnelles sur le principe actif ou le produit fini, spécifiques à chaque région. Les demandeurs d'AMM doivent consulter les lignes directrices locales ou les exigences réglementaires des autorités compétentes.

Enfin la rubrique 3.3 (*Literature references*) doit contenir les références bibliographiques, si des citations sont incluses dans le module 3.

### 2.2.3 L'hétérogénéité des exigences en termes de données à fournir

L'une des préoccupations de l'industrie pharmaceutique concerne les requis dans les pays émergents, car ces derniers ne possèdent pas de réglementation pharmaceutique harmonisée. Chacun de ces pays est donc susceptible d'exiger différents types de données pour l'enregistrement des médicaments, ou leurs modifications (variations). Ces différentes exigences en termes de données nécessiteront différents types de documentations, donc plus de travail, de temps et au final d'argent à un laboratoire pharmaceutique pour la soumission d'un même changement. (59)

Dans tous les cas, il faudra vérifier la cohérence des données des module 1 et 2 avec les informations mentionnées dans le module 3 comme :

- La formule unitaire,
- La forme pharmaceutique,
- Le conditionnement primaire et secondaire (en lien avec les données de stabilité fournies en 3.2.P.8),
- Les tailles de conditionnement (en lien avec les données de stabilité fournies en 3.2.P.8),
- La durée et les conditions de conservation (en lien avec les données de stabilité fournies en 3.2.P.8),
- Les sites de fabrication renseignés en 3.2.S.2 et 3.2.P.3 par rapport aux QP déclarations et flowchart renseignés.

Toute modification de conditionnement, taille de conditionnement, durée de conservation ou conditions de conservation doit être justifiée avec les études de stabilité correspondantes en 3.2.P.8.

### 2.3 Classification des variations et type de procédure

La soumission de modifications d'une AMM donne lieu à des variations ou notifications dont la classification et le type sont dépendantes des réglementations pharmaceutiques de chaque Etat.

En Europe, la classification des changements que l'on peut apporter à une AMM est disponible dans le règlement (CE) n° 1234 / 2008 de la Commission européenne du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. (60) Ce règlement est complété d'un point de vue pratique par les lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications permettant de déterminer la classification (par exemple un changement en dehors des limites de spécifications approuvées du produit fini est classé n° B.II.d.1.e)), le type de chaque variation (IA, IB ou II) et les documents à fournir pour supporter le changement en fonction de conditions prédéfinies à remplir. (61)

Certains pays émergents, notamment des pays d'Europe de l'est, peuvent se référer à la classification et au type des variations élaborés par la Commission européenne. Mais mis à part ces pays qui acceptent la documentation initialement soumise au sein de l'UE, il n'est pas nécessaire de conserver ou mentionner dans la documentation technique, et administrative, ces éléments de classification européenne pour les variations.

Pour éviter une adaptation systématique de la documentation technique aux exigences nationales de chaque pays émergent en termes de classification des variations : la suppression du type ou classification des variations permet d'élaborer une documentation technique commune, utilisable pour plusieurs pays. La documentation administrative du module 1, dont le formulaire de demande de modification et la lettre de couverture, mentionneront ces éléments s'ils sont exigés.

#### 2.4 Approbations officielles des agences de référence

De nombreux pays émergents n'ont actuellement pas les capacités d'évaluer correctement, en autonomie, certains changements techniques proposés au sein du module 3 d'une AMM. Ils préfèrent alors se référer aux évaluations déjà réalisées par des agences de référence comme l'EMA ou la Food and Drug Administration (FDA).  
(62)

Il est donc plus opportun d'attendre l'approbation par une agence de référence, avant la phase de soumissions des mêmes changements dans les pays émergents. L'obtention d'une « End of Procedure » émise par une agence nationale de l'Union européenne et se clôturant positivement est acceptée par la majorité des pays émergents se référant à une évaluation de l'UE, sauf exceptions comme par exemple la Tunisie requérant obligatoirement l'approbation officielle nationale française de l'ANSM (sauf dans le cas d'une procédure centralisée). Des délais supplémentaires pour recevoir une approbation officielle de l'ANSM sont à prévoir, ce qui décalera d'autant la soumission dans ces pays.

## 2.5 Disponibilité des échantillons

La fourniture d'échantillons est une exigence fréquente des autorités réglementaires des pays émergents dans le cadre d'un changement impactant la qualité du produit fini ou du principe actif. La date de mise à disposition de ces échantillons est donc un élément critique pouvant retarder la soumission de ces variations. Il convient de rappeler qu'une demande d'échantillons pour du principe actif ou du produit fini doit toujours être liée à :

- Un jeu de spécifications (à libération et à péremption),
- Des techniques analytiques en adéquation avec les spécifications.

Ces éléments doivent être fournis dans le certificat d'analyse qui accompagne les échantillons.

Des échantillons d'excipients, ou d'impuretés de standards analytiques de référence sont des demandes moins fréquentes qui doivent être fournies pour certains pays en fonction des techniques analytiques dans lesquelles ils sont mentionnés.

## 2.6 Problématiques spécifiques aux pays émergents

### 2.6.1 Rubrique 3.2.S et Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) (63) (64)

Selon la Directive européenne 2003 / 63 / EC du 25 juin 2003, quand une substance active fait l'objet d'une monographie adoptée par la Commission de la Pharmacopée européenne, tout fabricant dans le monde peut soumettre une demande de CEP qui sera évaluée par l'European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Les monographies de la Pharmacopée européenne peuvent être utilisées pour contrôler la qualité d'une substance avec ou sans techniques analytiques additionnelles en annexes. Le CEP assure que toutes les impuretés et contaminations issues d'une voie de synthèse déterminée peuvent être complètement contrôlées conformément aux exigences de la Pharmacopée européenne. Le CEP n'est pas applicable aux principes actifs d'origine biologique. (63)

La soumission d'un dossier de demande de CEP est une procédure volontaire à réaliser auprès du secrétariat de certification de l'EDQM. Ce dossier de demande devra contenir les modules 1, 2.3.S et 3.2.S du format CTD. La procédure d'obtention du CEP peut prendre de 5 mois à plus de 2 ans. Une fois le CEP obtenu, ce dernier autorise le remplacement des données pertinentes correspondantes du module 3, rubrique 3.2.S, par la référence détaillée de la monographie appropriée de la Pharmacopée européenne grâce à une évaluation simplifiée par l'EDQM de la rubrique 3.2.S. Lorsque ces données sont fournies au format CTD, le CEP signé doit être placé au sein de la rubrique du module 3 suivante : Regional data / EU 3.2.R.3 Certificate(s) of suitability.

Les monographies de la Pharmacopée européenne font l'objet de révisions régulières, au cas par cas, pour tenir compte de l'évolution des médicaments commercialisés. Lorsqu'une nouvelle édition de la Pharmacopée européenne est publiée, il est de la responsabilité du titulaire d'un CEP pour une substance active de se mettre en conformité avec la version révisée de sa monographie. Par ailleurs, toute modification des données initialement soumises auprès de l'EDQM doivent être signalées à l'EDQM, par le titulaire du CEP, pour réviser le certificat.

Un CEP a une durée de validité de 5 ans à compter de la date de la première émission. Les CEP doivent donc faire l'objet d'une demande de renouvellement six mois avant la date d'expiration du certificat. Une fois renouvelés, les CEP ont une durée de validité illimitée, sauf cas particuliers à la demande de l'EDQM.

A la fois les révisions et les renouvellements de CEP devront au final être soumis aux autorités sanitaires de chaque pays émergent qui le reconnaissent pour que les données enregistrées restent conformes et actualisées par rapport à la Pharmacopée européenne. Ils permettront de maintenir le module 3 actualisé par rapport aux dernières évolutions du médicament commercialisé. (64)

A ce jour, 35 Etats signataires de la Convention Européenne ou membres de l'UE reconnaissent les CEP dont chaque version en vigueur est présente sur le site internet de l'EDQM. Dans le cas des pays ne reconnaissant pas la Pharmacopée

européenne, il faudra justifier et détailler les données initialement soumises et chaque changement, s'ils sont applicables, en fournissant intégralement la rubrique 3.2.S du dossier d'AMM ou en utilisant une procédure de Drug Master File (DMF).

Il faut donc tenir compte de la réglementation de chaque pays vis-à-vis de l'évaluation de l'EDQM et fournir les données du module 3.2.S suivantes en fonction de la reconnaissance ou non du CEP (si ce dernier a été obtenu) :

3.2.S section (ICH – CTD)	Non reconnaissance du CEP	Reconnaissance du CEP
3.2.S.2: Manufacture	OUI	Fabricants et flow chart de fabrication uniquement
3.2.S.3: Characterisation	OUI	NON
<b>3.2.S.4.1: Specifications</b>	OUI	OUI
<b>3.2.S.4.2: Analytical procedures</b>	OUI	Uniquement les techniques analytiques additionnelles à la Pharmacopée européenne et au CEP
<b>3.2.S.4.3: Validation of analytical procedure</b>	OUI	Uniquement les techniques analytiques additionnelles à la Pharmacopée européenne et au CEP
<b>3.2.S.4.5: Justification of specifications</b>	OUI	NON
3.2.S.6: Container closure system	OUI	OUI (si re-test period non couverte par le CEP)
<b>3.2.S.7.3: Stability data</b>	OUI	OUI (si re-test period non couverte par le CEP)
Re-test period	OUI	OUI (si non couverte par le CEP)
3.2.R.3: Certificate of suitability (CEP certificate)	NON	OUI

**Tableau 10 : Tableau comparatif des rubriques du CTD à fournir en fonction de la reconnaissance ou non du CEP (65) (66)**

## 2.6.2 Rubrique 3.2.P et études de stabilité

Les études de stabilité (rubrique 3.2.P.8 du CTD) sont réalisées sur des échantillons de produit fini placés dans des conditions de température et d'humidité déterminées permettant de définir la péremption et les conditions de conservation d'un produit fini dans leur conditionnement primaire. Etant donné la diversité des zones climatiques, il sera nécessaire de prévoir pour une même spécialité pharmaceutique plusieurs conditions d'études de stabilités afin de couvrir la totalité des conditions climatiques et éventuellement déterminer des spécifications différentes à péremption en fonction des zones, ou bien faire varier la nature du conditionnement. En pratique, sont réalisées des études de stabilité accélérées à 40°C / 75 % RH pendant 6 mois, à 25°C / 60 % RH et 30°C / 75 % RH pour le long terme, jusqu'à péremption, afin de couvrir toutes les régions climatiques.

Exigences minimales pour une demande d'AMM	ASEAN <sup>1</sup>	GCC <sup>2</sup>	LATAM <sup>3</sup>	CIS <sup>4</sup>	Asie Pacifique (ASEAN exclue)
<b>Zone climatique</b>	IV a et IV b	IV a	II et IV b	I et II	I et IV
<b>Nombre de lots</b>	3 lots pilotes	3 lots pilotes	3 lots pilotes	3 lots primaires <sup>5</sup> dont 2 pilotes	3 lots primaires <sup>5</sup> dont au moins 2 pilotes
<b>Durée</b>	12 mois	12 mois	6-12 mois	12 mois	12 mois
<b>Référentiels</b>	ASEAN	GCC	ANVISA et ICH	ICH	ICH / WHO

<sup>1</sup>ASEAN: Association of South East Asian Nations.

<sup>2</sup>GCC: Gulf Co-operation Council.

<sup>3</sup>LATAM: Latin American countries.

<sup>4</sup>CIS: Commonwealth of Independent States

<sup>5</sup>Lot primaire : un lot de produit fini utilisé dans une étude de stabilité à partir de laquelle les données de stabilité ont été initialement soumises dans le cadre d'une demande d'AMM pour soutenir la durée de péremption proposée.

**Tableau 11 : Les exigences en termes de données pour différentes régions de pays émergents (38)**

## 2.7 Soumission de variations Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) : harmonisation mondiale avec la méthode de « gap analysis »

### 2.7.1 Définition

Afin de mettre à jour la documentation CMC dans tous les pays où un même produit est enregistré, il est nécessaire de faire préalablement un état des lieux des caractéristiques enregistrées dans chaque pays cible de la variation. Si ces données sont nombreuses, il est possible de faire des requêtes à partir d'une base de données informatique, par exemple Register™, permettant d'extraire les données CMC enregistrées pour chaque AMM de chaque pays identifié.

A partir de ces données extraites, chaque type de documentation CMC enregistrée (correspondant à un pays) pourra être classé dans un groupe homogène, au sein duquel l'état d'actualisation des données de chaque rubrique du CTD est identique ou considérées comme similaires dans la perspective de la soumission d'une ou plusieurs variations impactant ces données. Afin d'optimiser les soumissions de variations, il faudra aussi connaître au préalable les exigences de chaque pays concernant les changements envisagés, dont il faut tenir compte dans la documentation de la variation proposée. Dans cette optique, il est courant de constater que les laboratoires pharmaceutiques tiennent à jour un tableau des exigences réglementaires, mis à jour à chaque évolution des réglementations pharmaceutiques.

Au final, le regroupement des pays permettra la création de « packages » de documentations applicables à l'ensemble des pays du groupe et harmonisant les données de chaque AMM. Ces « packages » permettront de diminuer le nombre de dossiers types réalisés et donc de soumettre plus rapidement les variations. L'évaluation des dossiers commençant plus tôt, la date d'approbation pourra aussi être obtenue plus rapidement, permettant d'optimiser la date effective de mise en place au niveau des sites de fabrication.

## 2.7.2 Objectifs

### 2.7.2.1 Actualisation des données enregistrées ou notification des données actualisées

L'objectif final de la méthode du « gap analysis » est de maintenir actualisées les données initialement enregistrées et de manière industrialisée pour un grand nombre de pays simultanément.

De plus, les réglementations pharmaceutiques des pays émergents peuvent ne pas détailler la nature des variations à soumettre et même, certains pays n'évaluent pas ces données, par exemple celles relatives au principe actif, en rubrique 3.2.S. C'est le cas de plusieurs pays d'Amérique latine. L'initiation d'une gap analysis pour une variation, est l'occasion de soumettre pour ces pays, des lettres de notifications détaillant les données les plus actualisées afin de maintenir les autorités nationales informées des caractéristiques CMC des produits importés dans leur pays avec une date de mise en application immédiate, après délivrance de l'accusé de réception. Dans le cas d'un refus officiel d'une autorité de santé de recevoir ces informations, les rubriques concernées du CTD ne seront plus soumises, puisque non recevables.

### 2.7.2.2 Harmonisation des données

L'application de la méthode de « gap analysis » permet aussi de tendre vers des données enregistrées de plus en plus homogènes d'une zone à une autre, ce qui facilitera d'autant plus l'analyse et les adaptations de documentations pharmaceutiques lors des variations ultérieures à soumettre. Il en résultera un gain de temps pour l'envoi et la soumission des futures variations.

### 2.7.2.3 Industrialisation du processus : informatisation des outils et partage des données en temps réel

#### 2.7.2.3.1 Regulatory Information Management System (RIMS)

Les affaires réglementaires interviennent tout au long du cycle de vie d'un médicament en étant impliquées dans le suivi et la gestion de l'intégralité des processus réglementaires, assurant que toutes les spécialités pharmaceutiques ont

été développées, fabriquées et délivrées conformément à leur AMM, leurs spécifications et aux réglementations en vigueur dans chaque pays.

Pour de nombreux laboratoires pharmaceutiques, maintenir et partager des données précises et actualisées pour chaque AMM d'un pays déterminé est un défi permanent résultant du cloisonnement pouvant exister entre les départements de pharmacovigilance, qualité, affaires réglementaires et les fabricants. L'augmentation du nombre d'activités réglementaires contribue à cette complexité.

Etant donné toutes ces difficultés, l'utilisation d'un système de gestion des informations réglementaires « Regulatory Information Management System » est une solution permettant de centraliser ces données et de suivre avec précisions les différents types d'activités réglementaires.

Nous pouvons citer à titre d'exemple la base de données Register™ qui est utilisée par de nombreux laboratoires pharmaceutiques comme solution pour suivre les statuts et données des enregistrements de ses médicaments à travers le monde. Ainsi, chaque collaborateur a à sa disposition un outil unique qui automatise le contrôle des mises à jour des dossiers réglementaires et permet la gestion globale des données pour chaque spécialité pharmaceutique à l'aide de requêtes adaptées.

Dans le cadre des variations, cet outil est utile pour suivre avec précision les dates d'envoi, de soumission et d'approbation des différents documents destinés à chaque autorité réglementaire. Les réglementaires locaux situés en filiale ou les chefs de projet réglementaires situés au siège peuvent rentrer les informations dont ils sont responsables pour une même activité réglementaire. Ce système permet d'améliorer la visibilité sur les potentiels délais liés à ces activités et de sauvegarder les références et versions des documents soumis pour chaque pays. Enfin, cet outil permet la réalisation de requêtes sur-mesure, permettant d'extraire des données pour suivre le statut de plusieurs paramètres pour différentes AMM, comme le statut (envoyé, soumis ou approuvé) d'une variation. (67)

### 2.7.2.3.2 Gestion Electronique des Documents (GED)

L'industrie pharmaceutique évolue dans un environnement fortement réglementé qui nécessite un outil efficace de gestion de sa documentation. En parallèle de la complexité de la réglementation pharmaceutique, un laboratoire doit également faire face à une grande quantité de données à traiter. La sécurité et l'intégrité des données est également au cœur des préoccupations des entreprises.

La GED ou encore « electronic data management system » en anglais est le procédé informatisé ou les logiciels permettant l'organisation et la gestion des données et de la documentation électronique au sein d'une entreprise. Il représente le matériel et les logiciels qui peuvent convertir les documents papiers en documents électroniques, gèrent et archivent ces documents électroniques, et enfin les référence et sauvegarde en fonction de la politique de l'entreprise.

Cet outil de collaboration aide à échanger des informations plus vite entre diverses structures et personnes à travers le monde via le partage d'accès aux données. De plus, il est un outil de suivi permettant de garder une trace des différentes versions d'un même document. Il permet aussi d'archiver les documents supprimés ou devenus obsolètes ou de signaler les documents en cours de rédaction.

Selon une étude, la plupart des laboratoires pharmaceutiques dépenseraient entre 6 % et 15 % de leurs revenus bruts dans la création et la gestion de documents. Un système de GED paraît ainsi un outil incontournable pour la gestion de multiples variations d'un portefeuille de médicaments conséquent. Les avantages de ce système sont beaucoup plus nombreux que les inconvénients et il semble impossible de trouver une autre voie de gestion de l'information sans technologie informatique et documentation électronique. (68)

### 2.7.2.3.3 Share point document management system : outil de partage de document

Il s'agit d'une application hébergée sur internet qui est utilisée pour apporter des fonctionnalités comme la gestion des contenus de documents ou de dossiers. L'utilisation de ces systèmes permet de créer des bibliothèques de documents où il est possible d'enregistrer puis de partager des fichiers. La connexion au share point se réalise de façon classique en rentrant un identifiant et un mot de passe qui permet de consulter et modifier les fichiers.

Une application de share point est notamment très utile dans le cadre des projets de collaboration. Elle permet d'apporter une plateforme sécurisée d'échange de données avec tous types d'organisations à travers le monde et de centraliser l'enregistrement de ces données. (68)

### 2.7.3 Requête informatique

En utilisant, par exemple, la base de données Register™ : il est possible d'obtenir (au format Excel) les références et versions enregistrées des documents de chaque rubrique ciblée du CTD pour plusieurs pays d'une zone géographique ciblée à l'aide de requêtes adaptées.

Dans le cadre des variations portant sur le module 3 des AMM enregistrées dans les pays émergents, un exemple des informations à renseigner pour obtenir une requête exploitable pourrait être :

- Zone(s) géographique(s) : Afrique / Amérique Latine / Asie / Caraïbes / Europe de l'est / Moyen-Orient.
- Nom commercial de la spécialité pharmaceutique initialement enregistrée en France ou en Europe.
- Dosage(s).
- Rubriques du CTD impactées par la ou les variations.
- Indication de la dernière variation impactant le module 3 soumise dans la ou les zone(s) géographique(s) ciblée(s).

En retour, les informations extraites peuvent apporter les informations suivantes pour chaque AMM de chaque pays des zones géographiques sélectionnées :

- Noms commerciaux locaux.
- Statut de l'AMM : Soumise / Approbation obtenue.
- Statut du dernier renouvellement : Envoyé / Soumis / Approbation obtenue.
- Statut de la commercialisation : Commercialisé / Non commercialisé.
- Références et versions des documents enregistrés pour toutes les rubriques impactées du module 3 du CTD.
- Statut d'une variation CMC : Envoyée / Soumise / Approbation obtenue.
- Fabricants enregistrés.
- Fabricants effectifs.
- « Shelf life » et « retest period » enregistrées.

#### 2.7.4 Traitement et analyse des données

Avant tout, il est obligatoire de se constituer un document regroupant les références et versions des documents les plus à jour à enregistrer pour chaque rubrique du CTD à actualiser. Les équivalences traduites de ces documents de référence (notamment en espagnol) devront également être mentionnées pour pouvoir réaliser toutes les correspondances nécessaires avec, par exemple, les données enregistrées en Amérique latine.

Une fois les données brutes extraites de Register™ à partir d'une requête informatique adaptée, un tableau Excel est constitué contenant, pour chaque pays, dans chacune de ses colonnes (correspondant à une rubrique du CTD) les références et versions des documents enregistrés et qui seront impactés par la variation en cours de préparation.

Des groupes de pays avec le même état d'actualisation de leur documentation technique peuvent alors être constitués, dans l'optique d'y soumettre le même type de changements avec une documentation chimique et pharmaceutique similaire.

Une validation de la documentation effectivement enregistrée est préférable pour s'assurer qu'aucune erreur n'a été renseignée sur Register™ et qu'il n'y a pas eu d'oublis dans l'enregistrement des informations dans la base de données. Il faudra de plus tenir compte des potentielles variations en cours d'évaluations qui ont déjà été soumises.

#### 2.7.5 Préparation de documentations communes

En fonction des différentes situations identifiées à travers l'analyse des données, plusieurs types de rationnels et donc de documentations techniques sont élaborés en tenant compte des exigences de chaque pays et de leur regroupement possible.

La documentation technique commune impacte aussi le module 2 dans les rubriques 2.2 (Introduction) et 2.3 (Quality Overall Summary) du CTD. Cette documentation peut être une adaptation des documents des rubriques 2.2 et 2.3 déjà soumis auprès d'une agence de référence comme l'EMA, car considérés comme les plus complets au niveau des exigences techniques, et donc les plus susceptibles de satisfaire aux exigences de chaque pays émergent.

#### 2.7.6 Perspectives

La nature des données enregistrées dans chaque rubrique d'un module 3 peut beaucoup varier d'un pays à un autre en fonction des exigences réglementaires de chaque autorité de santé. De plus, les fabricants de principe actif ou de produit fini peuvent ne pas être directement informés des variations soumises et approuvées impactant directement le module 3, par exemple si le titulaire et le fabricant sont deux entreprises distinctes, ou si ces modifications ne font pas l'objet d'une variation dans un pays de référence.

Dans ce contexte, un outil réglementaire permettant de regrouper les références et versions des documents du module 3 approuvées dans chaque pays est obligatoire

pour pouvoir produire chaque principe actif et produit fini conformément à ce qui est actuellement enregistré. Cet outil doit être renseigné dès l'obtention d'une nouvelle AMM et actualisé à l'occasion de chaque renouvellement d'AMM et approbation de variation impactant les documents du module 3.

Du point de vue d'un fabricant de principe actif ou de produit fini, seules certaines informations clés sont nécessaires pour produire un produit fini et son principe actif conformément à leur AMM :

- Les fabricants autorisés,
- Les procédés de fabrication,
- Les techniques analytiques,
- Les spécifications,
- La « retest period » pour le principe actif,
- La « shelf life » pour le produit fini,
- Les conditionnements primaires et secondaires.

L'ensemble de ces éléments est regroupé sous le terme d'APQC (Approved Product Quality Characteristic) dont l'édition peut être directement générée à partir d'une base de données réglementaire comme Register™. Dès l'actualisation des données dans l'outil Register™ pour une AMM d'un pays donné, les nouvelles références et versions des documents qualifiés clés détaillés ci-dessus pourront ainsi être directement notifiées au site fabricant concerné.

## CONCLUSION

Les marchés émergents représentaient toujours en 2016 une faible proportion (inférieure à 30 %) du marché pharmaceutique mondial, incluant la Chine et le Brésil qui réalisaient à eux seuls environ 10 % du chiffre d'affaires pharmaceutique mondial. Les pays émergents peuvent être classés en trois catégories (tiers) en tenant compte de leur valeur ajoutée au marché pharmaceutique mondial entre 2012 et 2016.

Les pays émergents sont devenus des marchés stratégiques où les entreprises pharmaceutiques doivent absolument être présentes afin d'entretenir les meilleures relations possibles avec les autorités locales pour assurer une mise sur le marché optimale et répondre au mieux aux besoins médicaux des patients. Ces marchés pharmaceutiques enregistrent chaque année d'importants taux de croissance, entretenant l'espoir pour les laboratoires pharmaceutique d'y trouver des relais de croissance dans le contexte actuel de faible croissance économique des marchés matures.

Les exportations de médicaments s'appuient sur l'obtention d'une AMM dans le pays importateur, en complément de l'obtention d'une AMM dans le pays d'origine (fabricant le plus souvent aussi le médicament) qui permet de faciliter ces démarches. En 2016, les exportations représentaient près de la moitié du chiffre d'affaires total (exprimé en PFHT) des médicaments en France, avec environ 26 milliards d'euros. Entre 1990 et 2016, les exportations françaises de médicaments ont été multipliées d'un facteur 13 ce qui démontre l'essor de cette activité.

L'enregistrement d'un médicament dans un pays émergent est une tâche complexe, qui résulte d'exigences réglementaires hétérogènes, issues de réglementations pharmaceutiques non harmonisées et changeantes en permanence. La connaissance et l'anticipation de ces exigences locales permettront une soumission et une approbation accélérée d'une nouvelle demande d'AMM ou d'un dossier de variation.

La diversité des exigences réglementaires de chaque pays émergent oblige actuellement les industriels à procéder à des adaptations au cas par cas des différents types de documentations administratives, de qualité et cliniques. Une

harmonisation globale ne semble pas d'actualité mais la solution pourrait pourtant être que les pays émergents tendent progressivement vers une intégration des exigences de l'ICH.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT. Marché mondial, L'économie du médicament. 05.09.17 [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/marche-mondial-1>
2. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. The global use of medicines outlook through 2017. November 2013. [Internet]. [cité 26 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1501906.pdf>
3. Fédération Nationale de l'Information Médicale. Le marché mondial de l'industrie pharmaceutique : analyse et perspectives. 22 mai 2013. [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.lafnim.com/fnim-rendez-vous.asp?id=25>
4. IMS HEALTH. Pharmerging markets, Picking a pathway to success. 2013. [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [https://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/Services%20TL/IMS\\_Pharmerging\\_WP.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/Services%20TL/IMS_Pharmerging_WP.pdf)
5. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Pays du monde. 03.2017. [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906656?sommaire=1906743>
6. AGARWAL, Amit and al. What's next for pharma in emerging markets? McKinsey & Company. June 2017. [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/whats-next-for-pharma-in-emerging-markets>
7. Nations Unies. Situation et perspectives de l'économie mondiale. 2017. [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/2017wesp\\_es\\_fr.pdf](https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/2017wesp_es_fr.pdf)
8. International Trade Administration. 2016 Top Markets Report Pharmaceuticals. 2016. [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: [http://trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals\\_Executive\\_Summary.pdf](http://trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals_Executive_Summary.pdf)
9. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures. 2017. [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017\\_statisticbroch\\_v04-final.pdf](https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf)
10. LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT. Bilan économique 2017. 2017. [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.leem.org/sites/default/files/010917-BilanEco2017-HDsans\\_4.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/010917-BilanEco2017-HDsans_4.pdf)
11. Code de la Santé Publique. Article L5111-1, Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3. JORF du 27 février 2007. Code de la santé publique.
12. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Exportation (industrie), Définition. 13.10.2016. [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1248>
13. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Union européenne / UE, Définition. 13.10.2016. [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1753>
14. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie pharmaceutique de l'OMS : cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques 2000-2003. 2000. [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2282f/s2282f.pdf>
15. Organisation Mondiale de la Santé. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, Volume 1. 1998. [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1814f/h1814f.pdf>
16. United Nations. Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments, Fifteenth Issue. 2009. [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur:

<http://www.un.org/esa/coordination/CL-15-Final.for.Printing.pdf>

17. Journal officiel des Communautés européennes. DIRECTIVE DU CONSEIL 89 / 341 / CEE du 3 mai 1989 modifiant les directives 65 / 65 / CEE, 75 / 319 / CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, N°L 142/11. 25.5.89. [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0341&from=fr>
18. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n° L 311, p. 0067 - 0128. 28/11/2001. [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
19. Code de la Santé Publique. Article L5124-11, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 13, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5. Code de la santé publique.
20. Code de la santé publique. Article R5124-4, Modifié par Décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 - art. 1. Code de la santé publique.
21. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Avis aux demandeurs relatif aux déclarations d'exportation de médicaments à usage humain. Mars 2017. [Internet]. [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/(offset)/0)
22. Code de la santé publique. Article R5132-78, Modifié par Décret n°2016-183 du 23 février 2016 - art. 2. Code de la santé publique.
23. Code de la santé publique. Article R5132-92, Modifié par Décret n°2016-183 du 23 février 2016 - art. 2. Code de la santé publique.
24. ANSM. Déclarations et certificats d'exportation de médicaments à usage humain, Nouvel avis aux demandeurs et simplifications administratives. 27.09.2013. [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4a5f4ecd77b98a33adec420a9fce6e07.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a5f4ecd77b98a33adec420a9fce6e07.pdf)
25. Chambre de Commerce et d'Industrie de Région Paris Ile-de-France. Certificats d'exportation de médicaments à usage humain et dispositifs médicaux. 14.02.2017. [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/documents/20152/137470/Tarifs-prestations.pdf/c20a4a02-eca9-416c-abfb-34b6a2a7e63f>
26. Code de la santé publique. Article R5121-135, Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5. Code de la santé publique.
27. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Avis scientifique de médicament. 2017. [Internet]. [cité 9 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Avis-scientifique-de-medicament/Avis-scientifique-de-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Avis-scientifique-de-medicament/Avis-scientifique-de-medicament/(offset)/0)
28. Cortellis Thomson Reuters. Regulatory summary continuously monitored and updated based on regulatory changes. 2016. [Internet]. [cité 9 avr 2017]. Disponible sur: <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/#/report/ri/regulatory/26816>
29. Journal officiel des Communautés européennes. L18/1. RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. JO du 22.1.2000, 5p. [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>
30. PACIFIC BRIDGE MEDICAL. ORPHAN DRUGS IN ASIA, Guidelines and regulatory requirements to help orphan drug products enter the Asian market. 2014. [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.pacificbridgemedical.com/wp-content/uploads/2015/04/Orphan-Drugs-in-Asia-2014.pdf>

31. SHARMA, Aarti and al. Orphan drug: Development trends and strategies. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*, volume 2, issue 4, p 290-299. 28.10.2010. *J Pharm Bioallied Sci.* 2010;2(4):290-9.
32. ALMALKI Ziyad S. and al. Access to orphan drugs in the Middle East: Challenge and perspective. *Intractable & Rare Diseases Research*, 1(4):139-143. 2012. *Intractable Rare Dis Res.* nov 2012;1(4):139-43.
33. ARNOLD, Renée J.G and al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Research*. 27 February 2015. *F1000Research* [Internet]. 27 févr 2015 [cité 7 déc 2016];4. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367514/>
34. Morrison & Foerster LLP - Cary Miller. MILLER, Cary. Patent term extensions and regulatory exclusivities for pharmaceuticals in Asia and South America. *MORRISON & FOERSTER LLP*. 27 June 2012. [Internet]. [cité 11 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=0a295b70-e577-461b-99e5-48e0eeec512>
35. ICH. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M4 : The Common Technical Document. 2017. [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/ctd.html>
36. WOLFINGTON, Donna. Achieving Simultaneous Submission in an Electronic Regulatory Market. June 2010. [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3404>
37. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use M4, current step 4 version. 15 June 2016. [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/M4\\_R4\\_Organisation/M4\\_R4\\_Granularity\\_Document.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf)
38. BADJATYA et al. Overview of drug registration requirements for pharmaceuticals in emerging market. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013, 3(2), 227-232. [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/303279229\\_OVERVIEW\\_OF\\_DRUG\\_REGISTRATION\\_REQUIREMENTS\\_FOR\\_PHARMACEUTICALS\\_IN\\_EMERGING\\_MARKET?enrichId=rgreq-4e8bae4820fd2f83487ba8817a1e4c6e-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMwMzI3OTIyOTtBUzozNjI2NTYwMjk1MjgwNjRAMTQ2MzQ3NTM0MzA4OQ%3D%3D&el=1\\_x\\_3&\\_esc=publicationCoverPdf](https://www.researchgate.net/publication/303279229_OVERVIEW_OF_DRUG_REGISTRATION_REQUIREMENTS_FOR_PHARMACEUTICALS_IN_EMERGING_MARKET?enrichId=rgreq-4e8bae4820fd2f83487ba8817a1e4c6e-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMwMzI3OTIyOTtBUzozNjI2NTYwMjk1MjgwNjRAMTQ2MzQ3NTM0MzA4OQ%3D%3D&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf)
39. Chambre de Commerce et d'Industrie de Région Paris Ile-de-France. Certificats d'exportation de médicaments à usage humain et dispositifs médicaux. 14.02.2017. [Internet]. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/c/document\\_library/get\\_file?uuid=c20a4a02-eca9-416c-abfb-34b6a2a7e63f&groupId=10139](http://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/c/document_library/get_file?uuid=c20a4a02-eca9-416c-abfb-34b6a2a7e63f&groupId=10139)
40. Chambre de Commerce et d'Industrie de Région Paris Ile-de-France. AVIS AUX DEMANDEURS RELATIF AUX CERTIFICATS D'EXPORTATION DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN. 5 octobre 2015. [Internet]. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/c/document\\_library/get\\_file?uuid=b5b86967-f88b-4e38-bcc4-a43428adce41&groupId=10139](http://www.entreprises.cci-paris-idf.fr/c/document_library/get_file?uuid=b5b86967-f88b-4e38-bcc4-a43428adce41&groupId=10139)
41. SAHL, Anna. Relevance of a Certificate of Pharmaceutical Product for Registration and Life Cycle Management of Imported Drugs. How is the WHO Certification Scheme implemented by National Health Authorities outside of the ICH? 2013. [Internet]. [cité 25 juin 2017]. Disponible sur: [http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_sahl\\_a.pdf](http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_sahl_a.pdf)
42. World Health Organization. Good Manufacturing Practices. 7 June 2016. [Internet]. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/biologicals/vaccines/good\\_manufacturing\\_practice/en/](http://www.who.int/biologicals/vaccines/good_manufacturing_practice/en/)
43. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical

- products: main principles. 2014. [Internet]. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1)
44. RONNINGER, Stephan and al. The GMP/GDP Inspection Landscape—Part I: Data. 02.01.2017. [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.pharmtech.com/gmpgdp-inspection-landscape-part-i-data?pageID=2>
45. Kothari C, Patel R. KOTHARI, Charmy and al. Regulatory Need: Harmonized PIC/S GMP, Its Overview and Comparison with WHO GMP. 28.08.2015. Pharm Regul Aff Open Access [Internet]. 28 août 2015 [cité 19 juin 2017]; Disponible sur: <https://www.omicsgroup.org/journals/regulatory-need-harmonized-pics-gmp-its-overview-and-comparison-with-who-gmp-2167-7689-1000150.php?aid=60823>
46. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Mission, Vision and Values. 2017. [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.picscheme.org/en/mission-vision-and-values>
47. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 953. Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2009 [Internet]. [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability\\_Guideline\\_WHO.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf)
48. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2). 6.02.2003. [Internet]. [cité 2 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)
49. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 953. Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2009 [Internet]. [cité 2 juill 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf>
50. European Medicines Agency. Guideline on Active Substance Master File Procedure, final. 31 May 2013. [Internet]. [cité 21 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf)
51. European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. December 2009. [Internet]. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002720.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf)
52. European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety guidelines. Octobre 2017. [Internet]. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000085.jsp&mid=WC0b01ac0580027549](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&mid=WC0b01ac0580027549)
53. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. E5(R1) Ethnic Factors in the Acceptability of foreign clinical data. 5 February 1998. [Internet]. [cité 24 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E5\\_R1/Step4/E5\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1_Guideline.pdf)
54. BHARAT, Damle and al. Considerations for clinical pharmacology studies for biologics in emerging markets. 23 February 2015. J Clin Pharmacol. 1 mars 2015;55(S3):S116-22.
55. European Medicines Agency. Soumission électronique des informations relatives aux médicaments par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, Article 57(2) du règlement (CE) n°726/2004. 5 février 2016. [Internet]. [cité 26 déc 2016]. Disponible sur:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Other/2014/12/WC500179265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Other/2014/12/WC500179265.pdf)
56. Dr PUGH, Keith. Overview of applications for Marketing Authorisations - recent experience in assessment of quality. 2014. [Internet]. [cité 23 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2014/04/WC500165435.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/04/WC500165435.pdf)
57. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Specifications : test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, Q6A, current step 4 version. 6 October 1999. [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)
58. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of analytical procedures: text and methodology, Q2(R1), current step 4 version. November 2005. [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)
59. HILL, Suzanne Hill and al. Emerging Challenges and Opportunities in Drug Registration and Regulation in Developing Countries. DFID HEALTH SYSTEMS RESOURCE CENTRE. May 2004. [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://heart-resources.org/wp-content/uploads/2012/10/Emerging-challenges-and-opportunities-in-Drug-registration-and-regulation.pdf>
60. Journal Officiel de l'Union européenne. REGLEMENT (CE) N° 1234/2008 de la commission du 24 novembre 2008. 12.12.2008. [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:334:0007:0024:fr:PDF>
61. Journal Officiel de l'Union européenne. Lignes directrices du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments, C 223/1. 2.8.2013. [Internet]. [cité 22 janv 2017]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c\\_2013\\_2008/c\\_2013\\_2008\\_pdf/c\\_2013\\_2804\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_fr.pdf)
62. G PRAT, Adriana. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. Regulatory Rapporteur. Vol 10, No 9. September 2013. [Internet]. [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/5251/13-9-regulatory-rapporteur-a-practical-overview.pdf>
63. Official Journal of the European Union. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003, L 159/46. 27.6.2003. [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF>
64. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Révisions et Renouvellements. 2017. [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/revisions-renouvellements-cep-DEQM-663.html>
65. ICH. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality M4Q(R1), Current step 4 version. 12 September 2002. [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/M4\\_R1\\_Quality/M4Q\\_R1.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf)
66. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia, CERTIFICATION POLICY DOCUMENT, Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. August 2015. [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep\\_content\\_of\\_the\\_dossier\\_for\\_chemical\\_purity\\_microbiological\\_quality\\_september\\_2015\\_0.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_microbiological_quality_september_2015_0.pdf)
67. ARIS GLOBAL. Register comprehensive regulatory information tracking and submissions management. 2013. [Internet]. [cité 29 janv 2017]. Disponible sur:

[http://www.arisglobal.com/wp-content/uploads/2016/03/Register\\_Data\\_Sheet.pdf](http://www.arisglobal.com/wp-content/uploads/2016/03/Register_Data_Sheet.pdf)

68. RAVITEJA M.N. and al. A review on electronic data management in pharmaceutical industry. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol 6, Suppl 2. 2013. [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ajpcr.com/Vol6Suppl2/1782.pdf>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :*

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

**TITRE en anglais :**

Medicine's exportation in emerging countries: regulatory complexity of the registration and life cycle.

**RESUME en anglais :**

In 2016, emerging pharmaceutical markets represented a small proportion (< 30 %) of the global pharmaceutical market (including 10 % for China and Brazil). However, these countries have become strategic with their high growth rate, maintaining the expectation for the pharmaceutical companies to find a new source of growth with the economic backdrop of low growth from the mature markets.

We will present firstly the economic and regulatory aspects of the exportation of medicines to emerging countries, through an overview of the global pharmaceutical market and medicine's exportation from the European Union. Then, we will address the international, European and French regulatory framework in relation to medicine's exportation and possible regulatory strategies in order to promote it.

Medicine's exportations rely on the acquisition of a Marketing Authorisation in the importer country in addition to the acquisition of a Marketing Authorisation in the country of origin (generally manufacturer of the finished product) which allows the facilitation of these procedures. The medicines registration in an emerging country is a complex task that as a result of heterogeneous regulatory requirements, derived from pharmaceutical regulations which are not harmonized and constantly changing. The expertise and anticipation of these local requirements will allow a faster submission and approval of a new application for a Marketing Authorisation or a variation file.

Finally, we will present in the second part the regulatory complexity of the registration and update of the quality data of a medicine registered in several emerging countries. The diversity of the regulatory requirements for each emerging country currently forces the pharmaceutical companies to proceed with, in practice, some adaptations on a case-by-case basis for each type of administrative, pharmaceutical quality and clinical documentation.

**TITRE en français :**

Les exportations de médicaments dans les pays émergents : complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie.

**RESUME en français :**

En 2016, les pays émergents représentaient une faible proportion (< 30 %) du marché pharmaceutique mondial (dont 10 % pour la Chine et le Brésil). Pourtant, ces pays sont devenus stratégiques avec chaque année d'importants taux de croissance, entretenant l'espoir pour les laboratoires pharmaceutiques d'y trouver des relais de croissance dans le contexte actuel de faible croissance économique des marchés matures.

Nous présenterons dans une première partie les aspects économiques et réglementaires des exportations de médicaments vers les pays émergents, à travers un état des lieux du marché pharmaceutique mondial et des exportations de médicaments depuis l'Union européenne. Nous aborderons ensuite le cadre réglementaire international, européen et français des exportations de médicaments et les stratégies réglementaires envisageables pour les favoriser.

Les exportations de médicaments, au-delà de l'obtention d'AMM dans le pays importateur, s'appuient sur l'AMM du pays d'origine (fabricant du produit fini le plus souvent) permettant de faciliter ces démarches. L'enregistrement d'un médicament dans un pays émergent est une tâche complexe, qui résulte d'exigences réglementaires hétérogènes, issues de réglementations pharmaceutiques non harmonisées et rapidement en évolution. La connaissance et l'anticipation de ces exigences locales permettent d'accélérer la soumission et l'approbation d'une demande d'AMM ou d'un dossier de variation.

Enfin, nous présenterons la complexité réglementaire de l'enregistrement et de l'actualisation des données de qualité pharmaceutique d'un médicament dans différents pays émergents. La diversité des exigences réglementaires de chaque pays émergent oblige actuellement les laboratoires pharmaceutiques à procéder, de façon pratique, à des adaptations au cas par cas des différents types de documentations administratives, de qualité pharmaceutique et cliniques.

**DISCIPLINE :**

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Affaires Règlementaires – Droit Pharmaceutique – Pharmacie industrielle

**MOTS-CLES :**

Exportation - Médicament - Pays émergent - Réglementation - Autorisation de Mise sur le Marché - Variation - Qualité pharmaceutique - Exigence réglementaire.

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques  
Université de Bordeaux - UFR des sciences pharmaceutiques,  
146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX Cedex